

Aus der Klinik für Geburtshilfe und Frauenkrankheiten
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Untersuchungen zur Bedeutung des Enzyms
Sialyltransferase als Tumormarker
im Vergleich mit anderen Tumormarkern
für gynäkologische Carcinome

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz,
dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von Gabriele Rother
aus Bonn

Mainz ~~1983~~

1984





Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Klinik für Geburtshilfe und Frauenkrankheiten
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Untersuchungen zur Bedeutung des Enzyms Sialyltrans-
ferase als Tumormarker im Vergleich mit anderen
Tumormarkern für gynäkologische Carcinome

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von Gabriele Rother
aus Bonn

Mainz 1983

Dekan: Professor Dr. med., Dr. med. dent. W. Ketterl
1. Gutachter: Professor Dr. med. F. Melchert
2. Gutachter: Professor Dr. med. V. Friedberg

Tag der mündlichen Prüfung: 18. 1. 1984

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

A.	EINLEITUNG	
A.1.	Allgemeine Vorbemerkungen zur Bedeutung und den Aufgaben der Tumormarker	1
A.2.	Kriterien, die der Tumormarker erfüllen sollte	3
A.3.	Chemie der Marker, die in dieser Untersuchung bestimmt wurden	5
A.3.1.	Sialyltransferase	6
A.3.2.	Serumglykoproteine	7
A.3.2.1.	α_1 -Antitrypsin	9
A.3.2.2.	α_2 -Makroglobulin	10
A.3.2.3.	α_2 -HS-Glykoprotein	10
A.3.2.4.	SP ₁	11
A.3.3.	Carcinoembryonales Antigen (CEA)	11
A.3.4.	α_1 -Fetoprotein (AFP)	12
B.	MATERIAL UND METHODIK	
B.1.	Bestimmungsmethoden	14
B.1.1.	SST-Bestimmung unter Verwendung eines trägergebundenen Akzeptors	14
B.1.1.1.	Gewinnung des Patientenserums	14
B.1.1.2.	Herstellung des Akzeptorkomplexes	14
B.1.1.2.1.	Herstellung von Asialo-Fetuin mittels saurer Hydrolyse	14
B.1.1.2.2.	Koppelungsreaktion	14
B.1.1.2.3.	Sialyl-Donor	15
B.1.1.3.	Probenansatz	15
B.1.1.4.	Auswertung der Meßergebnisse	16
B.1.1.5.	Meßgenauigkeit	16

II.

	Seite
B.1.2. Bestimmung des Carcino-Embryonalen Antigens	17
B.1.2.1. Nachweisprinzip	17
B.1.2.2. Extraktion des CEA aus dem Patientenplasma	18
B.1.2.3. Radioimmunoassay	18
B.1.2.4. Auswertung	18
B.1.3. Bestimmung des Alpha-Fetoprotein	19
B.1.3.1. Nachweisprinzip	19
B.1.3.2. Gewinnung der Serumproben	20
B.1.3.3. Testansatz	20
B.1.3.4. Auswertung	21
B.1.4. Bestimmung von Alpha 1-Antitrypsin	21
Alpha 2-Macroglobulin	
Alpha 2-HS-Glycoprotein	
Pregnancy-Specific beta 1 Glyko- protein (SP 1)	
B.1.4.1. Nachweisprinzip	21
B.1.4.2. Testansatz	22
B.1.4.3. Auswertung	22
B.2. Untersuchtes Patientengut	23
B.2.1. Patientinnen mit histologisch gesicherten Malignomen	24
B.2.2. Untersuchte Patientinnen mit gutartigen Tumoren	25
B.2.3. Untersuchte Patientinnen mit entzündlichen Erkrankungen	25
B.2.4. Untersuchte Patientinnen mit Präcancerosen	26
B.3.1. Histologische Klassifizierung der untersuchten Carcinome	26
B.3.2. Klassifizierung der untersuchten Carcinome nach dem TNM-System und Zuordnung zu den vier Tumorstadien	28

III.

Seite

C.	ERGEBNISSE	
C.1.	Ergebnisse der AFP-Bestimmungen	31
C.2.	Ergebnisse der Bestimmung des schwangerschaftsspezifischen β -1-Glykoproteins (SP_1)	32
C.3.	Ergebnisse der Bestimmung der Sialyltransferase	34
C.3.1.	Ergebnisse der SST-Bestimmung bei Normalpersonen	34
C.3.2.	Festlegung des Normbereiches für Sialyltransferase	34
C.3.3.	Ansprechraten der Sialyltransferase bei Patientinnen mit Carcinomen	35
C.3.3.1.	SST-Ergebnisse bei Carcinomen, eingeteilt nach Tumorlokalisation und Histologie	36
C.3.3.2.	Vergleich der Mittelwerte der Sialyltransferase bei Normalpersonen und Patientinnen mit Carcinomen	38
C.3.3.3.	Sialyltransferasewerte und Tumorstadien	39
C.3.4.	Sialyltransferase bei benignen Erkrankungen	41
C.3.5.	Sialyltransferase bei Präcancerosen	42
C.3.6.	Sialyltransferase bei Entzündungen	42
C.4.	Ergebnisvergleich der getesteten Tumormarker unter besonderer Berücksichtigung des Enzyms Sialyltransferase	42
C.4.1.	Vergleich der Markerergebnisse bei Normalpersonen	43
C.4.2.	Vergleich der Markerergebnisse bei benignen Tumoren	44
C.4.3.	Vergleich der Markerergebnisse bei entzündlichen Erkrankungen	45
C.4.4.	Vergleich der Markerergebnisse bei Präcancerosen	46
C.4.5.	Vergleich der Markerergebnisse bei Carcinomen	47
C.4.5.1.	Vergleich der Markerergebnisse bei Mammacarcinomen	47
C.4.5.2.	Vergleich der Markerergebnisse bei Ovarialcarcinomen	48
C.4.5.3.	Vergleich der Markerergebnisse bei Collumcarcinomen	49

IV.

	Seite
C.4.5.4. Vergleich der Markerergebnisse bei Corpus-carcinomen	50
C.4.5.5. Vergleich der Markerergebnisse bei "sonstigen Carcinomen"	51
C.4.5.6. Zusammenfassung des Vergleichs der Markerergebnisse bei Carcinomen	52
C.4.5.7. Vergleich der Markerergebnisse bei Carcinomen in Bezug auf deren Histologie und Lokalisation	52
C.4.5.8. Vergleich der Markerergebnisse bei Carcinomen in Bezug auf die Tumorstadien	53
C.4.5.8.1. Sialyltransferase-Tumorstadien	54
C.4.5.8.2. α_1 -Antitrypsin-Tumorstadien	54
C.4.5.8.3. α_2 -Makroglobulin-Tumorstadien	55
C.4.5.8.4. α_2 -HS-Glykoprotein-Tumorstadien	57
C.4.6. Multiparametrische Datenanalyse	58
C.4.6.1. Multiparametrische Datenanalyse: Carcinome	58
C.4.6.1.1. Multiparametrische Datenanalyse: Mammacarcinome	60
C.4.6.1.2. Multiparametrische Datenanalyse: Ovarialcarcinome	62
C.4.6.1.3. Multiparametrische Datenanalyse: Collumcarcinome	63
C.4.6.1.4. Multiparametrische Datenanalyse: Corpuscarcinome	64
C.4.6.1.5. Multiparametrische Datenanalyse: Sonstige Carcinome	65
C.4.7. Verlaufskontrollen bei malignen Erkrankungen	68
C.4.7.1. Verlaufskontrollen - maligne Erkrankungen	68
D. DISKUSSION	
D.1. Allgemeine Zielsetzung	71
D.2.1. Finden sich bei den hier untersuchten Markern ausreichende qualitative oder quantitative Unterschiede zwischen "normal, benigne oder maligne"?	71
D.2.2. Spezifität und Sensitivität der in dieser Untersuchung bestimmten Marker	73

	Seite
D.2.3. Sind die Bestimmungsmethoden der in dieser Untersuchung bestimmten Tumormarker reproduzierbar und einfach?	75
D.3. Welche der von uns bestimmten Marker erfüllen die potentiellen Aufgaben eines Tumormarkers?	75
D.3.1. Ermöglichen die Marker eine Hilfestellung bei der Tumordiagnose?	76
D.3.2. Ermöglichen die Tumormarker eine Aussage über die Lokalisation des bösartigen Tumors?	78
D.3.3. Ermöglichen die Tumormarker eine Aussage über den histologischen Typ eines Tumors und zur Prognose?	79
D.3.4. Ermöglichen die Marker eine Aussage über die Tumormasse?	79
D.3.5. Ermöglichen die Tumormarker die Therapieüberwachung und die Früherkennung von Rezidiven und Metastasen?	81
D.3.6. Welche Vorteile bringt die gleichzeitige Bestimmung mehrerer Marker bei derselben Person?	84
D.4. Schlußfolgerungen	85
E. ZUSAMMENFASSUNG	87
DANKSAGUNG	89
LEBENS LAUF	90
LITERATURVERZEICHNIS	I - XV

A. EINLEITUNG

A.1. Allgemeine Vorbemerkungen zur Bedeutung und den Aufgaben der Tumormarker

Die Krebstodesfälle in der BRD betreffen annähernd zu 15-20 % den Genitalkrebs und zu 15-20 % das Mammacarcinom (73).

Von den Malignomen des Genitales entfallen ca. 35 % auf das Cervix-Carcinom, 25-45 % auf das Corpuscarcinom und 20-25 % auf das Ovarialcarcinom (73).

Von den obengenannten Carcinomen sind 2 einer systematischen Vorsorgeuntersuchung zugänglich: das Mamma- und das Cervixcarcinom.

In Anbetracht der oben genannten Zahlen erscheint es verwunderlich, daß die Krebsvorsorgeuntersuchung nur von 30-35 % der Frauen wahrgenommen wird.

Der Stellenwert der Krebsvorsorgeuntersuchung wird deutlich angesichts der Tatsache, daß trotz weitgehender Radikalisierung chirurgischer und radiotherapeutischer Behandlungsverfahren die Heilungsziffern der meisten Organcarcinome stagnieren. Die 5 - Jahres - Überlebensrate aller Carcinome in den unterschiedlichen Stadien betrug (nach Angaben des National Cancer-Institute) 1950-1959 39 %, von 1967-1973 stieg diese Rate nur um 2 %. Dies liegt in erster Linie daran, daß bei der Erstdiagnose ein bereits fortgeschrittenes Stadium vorliegt.

Höhere Heilungsquoten können nur erreicht werden durch eine Intensivierung der Krebsvorsorgeuntersuchungen, durch eine breitere Untersuchung Gesunder (Screening) mit der Frage, ob möglicherweise ein Carcinom vorhanden ist. Die möglichst frühzeitige Diagnostik bei an Krebs erkrankten Patienten ist erstrebenswert, um diese Kranken so bald wie möglich einer entsprechenden Therapie zuleiten zu können.

Im Rahmen der Bemühungen um eine möglichst frühzeitige Diagnosestellung gewinnen die sogenannten Tumormarker zunehmend an

Bedeutung: Tumormarker sollen eine diagnostische Aussage zulassen in einer Zeitspanne, in der das Vorliegen eines Malignoms mit den zur Verfügung stehenden physikalischen Methoden noch nicht erfaßt werden kann.

Herbermann definierte die potentiellen Aufgaben eines Tumormarkers (31):

1. Krebserkennung - generelles Screening und Überwachung von Risikogruppen
2. Hilfe bei der Diagnosestellung
3. Lokalisation des Tumors
4. Prognostische Aussage
5. Therapieüberwachung
6. Früherkennung des Rezidivs bzw. der Metastasierung

So sollte durch die Bestimmung des Tumormarkers in einem Massenscreening und bei Risikopatienten, d.h. bei Patienten, in deren Familien bösartige Erkrankungen gehäuft sind, die an Krankheiten leiden, von denen eine bösartige Entartung beschrieben wurde, die im Rahmen ihrer Tätigkeit cancerogenen Einflüssen ausgesetzt sind etc., die Krebsfrüherkennung verbessert werden.

Durch mehrfache Bestimmung der oder des Tumormarkers bei breit angelegten Untersuchungsreihen Gesunder und Risikogruppen stünden später ganze Ergebnisreihen für die entsprechenden Patientengruppen zur Verfügung, mit deren Hilfe die praetherapeutische Diagnostik und die Diagnosestellung allgemein ergänzt werden könnten.

Ein wichtiger Faktor zur Erhöhung der Überlebensrate ist die optimale Überwachung während der Therapie. Die stete Kontrolle des Erfolges oder Mißerfolges der angewandten Therapie und damit frühzeitig einsetzende Folgetherapiemaßnahmen sind von entscheidender Bedeutung. Nach abgeschlossener Primärtherapie sollen mit Hilfe der Tumormarker in einem Nachsorgeprogramm unter den subjektiv Gesunden wirklich Gesunde von den wahrscheinlich Kranken, bzw.

den Kranken mit klinisch latenter Verlaufsphase eines schon therapierten Carcinoms unterschieden werden.

A.2. Kriterien, die der Tumormarker erfüllen sollte

Um seinen oben beschriebenen Aufgaben gerecht werden zu können, sollte der Tumormarker mehrere Kriterien erfüllen (53):

1. Es muß ein qualitativer oder quantitativer Unterschied des Markers für Normalpersonen und Kranke bestehen.
Ein qualitativer Unterschied besteht, wenn der Marker im Vergleich zur Normalperson nur beim Krebskranken auftritt oder es beim Carcinompatienten zum Verlust eines Markers kommt.

Zur Beurteilung der quantitativen Unterschiede ist es notwendig, den physiologischen Schwankungsbereich bei Normalpersonen abzugrenzen (64). Auch die Art der Probennahme spielt in der klinisch- chemischen Analytik eine wichtige Rolle (64).

Der Tumormarker sollte

2. eine hohe Spezifität als auch
 3. eine hohe Sensitivität besitzen,
- d.h. der Prozentsatz der falsch positiven Ergebnisse sollte möglichst gering sein und die Rate der falsch negativen Befunde soll klein sein.

Daraus ergibt sich die Frage, ob bei der Festsetzung des Normalbereiches eines Markers die Erhöhung der Sensitivität nicht zu einer Abnahme der Spezifität führt und umgekehrt. Entspricht z.B. die bei einem gesunden Probanden gefundene Häufigkeitsverteilung der Analysenergebnisse eines bestimmten Markers einer Normalverteilung und sind die bei Patienten mit histologisch gesicherten Carcinomen gemessenen Analysenergebnisse ebenfalls

normal verteilt, so ist zu fordern, daß sich die Häufigkeitsverteilungen der gesunden und der kranken Population so wenig wie möglich oder gar nicht überlappen.

In folgender Abbildung (65) werden die Auswirkungen sich überschneidender Häufigkeitsverteilungen dargestellt:

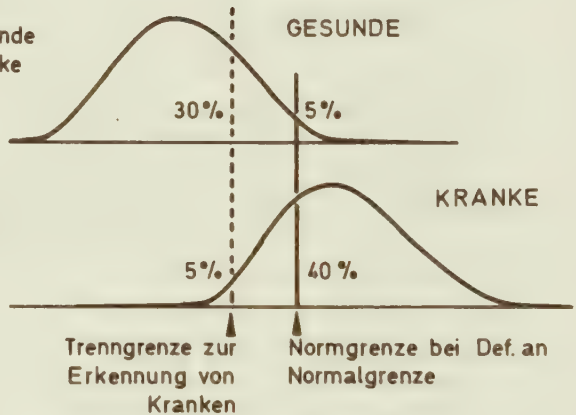
Abb. 1:

Folgen der Definition an Krankengruppe:

30 % falsch positive Gesunde
5 % falsch negative Kranke

Folgen der Def. an Normalgruppe:

5 % falsch pos. Gesunde
40 % falsch neg. Kranke



Orientiert man sich an der oberen Normalwertgrenze (hier bei 95 % gesetzt) des Normalkollektivs, werden nur 5 % der Gesunden als krank verdächtigt, aber 40 % der Kranken übersehen. So wird in diesem Fall die Spezifität maximiert auf Kosten der Empfindlichkeit, d.h. der Sensitivität. Legt man die Grenze so, daß nur 5 % der Kranken übersehen werden, erhalten wir bei 30 % der Gesunden ein falsch positives Ergebnis. Hier wird der Sensitivität des Tests in Bezug auf die Krankheitserkennung der Vorrang gegeben, zu Ungunsten der Spezifität.

Aus dem oben Gesagten wird ersichtlich, wie groß die Bedeutung eines hohen Grades an Spezifität und Sensitivität gerade für die Tumormarker ist. Vom medizinisch ethischen Standpunkt aus ist es eher zu verantworten, der Sensitivität den Vorrang vor der Spezifität zu geben, da so die Kranken erkannt werden, die fälschlicherweise als krank verdächtigten Gesunden aber durch Nachuntersuchungen mit anderen Verfahren diagnostisch abgeklärt werden können.

Da die meisten Normwertbereiche (heute) methodenabhängig sind, ist zu fordern, daß die Bestimmungsmethode eines Markers einfach, standardisiert und reproduzierbar ist.

A.3. Chemie der Marker, die in dieser Untersuchung bestimmt wurden

Bei Tumormarkern handelt es sich um "diagnostizierbare Veränderungen von Substanzen, Flüssigkeiten oder Geweben im Rahmen des malignen Wachstums" (53). Dabei gibt es eine breite Übergangszone zwischen normal und carcinomätös, spezifisch und unspezifisch. In einem Teil der Fälle handelt es sich auch um "Markerreaktionen" des Stoffwechsels, Endokriniums und Immunsystems, die zwar im Rahmen einer malignen Erkrankung auftreten, jedoch auch bei Normalpersonen, benignen Tumoren und Entzündungen

gefunden werden können.

Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel, die Bedeutung der von uns bestimmten Serumparameter als "Tumormarker" in der gynäkologischen Onkologie zu untersuchen. Es sollte auch geprüft werden, ob sich durch die gleichzeitige Bestimmung verschiedener Marker die diagnostische Aussagekraft erhöhen läßt. Durch wiederholte postoperative Bestimmungen der "Marker" sollte die Eignung der Marker als Kontrollparameter für den postoperativen Verlauf, zur Früherkennung des Rezidivs bzw. der Progrediens des Tumorleidens geprüft werden. Zu diesem Zweck wurden folgende Marker bestimmt: Sialyltransferase (SST)

α_1 -Antitrypsin

α_2 -Makroglobulin

α_2 -HS-Glykoprotein

SP₁ (schwangerschaftsspezifisches β_1 -Glykoprotein)

CEA (carcinoembryonales Antigen)

AFP (α_1 -Fetoprotein)

A.3.1. Sialyltransferase

Eine wesentliche Rolle im Zusammenhang mit der transformierten Zelle spielt der höhere Gehalt der Tumorzellmembran, vor allem in der Außenschicht (4), an der auch in normalen Zellmembranen enthaltenen Neuraminsäure (90). 1974 wiesen Bosmann und Hilf (12) eine erhöhte Aktivität der SST im Plasma von Mammacarcinomtragenden Ratten nach. Bernacki und Kim (7) fanden in ihrer Untersuchung 1977 bei Ratten mit metastasierenden Mammacarcinomen sowohl eine Erhöhung des Gehalts an Sialinsäure (N-Acetyl-Neuraminsäure) als auch an dem Enzym Sialyltransferase. Sie schlossen aus diesem Befund, daß die Vermehrung der Sialyltransferase durch die Tumorzellen, wahrscheinlich durch das "shedding-Phänomen", hervorgerufen wird. Sialyltransferase, eine

spezielle Glykosyltransferase, baut "aktivierte" N-Acetyl-Neuraminsäure als terminalen Zucker in Heterosaccharide ein. Damit "ist dieses Enzym nicht nur an der Synthese von zirkulierenden, sondern auch von strukturgebundenen Glykoproteinen oder Glykolipiden beteiligt" (21). Die Aktivitäten der Glykosyltransferasen sind bei Tumorzellen gegenüber normalen Zellen verändert, was sich in einem heterogenen Aufbaumuster der Glykopeptide der Tumorzellmembranen gegenüber denen normaler Zellen ausdrückt (88, 89).

Bosmann und Hall (11) konnten 1974 erhöhte SST-Aktivität in Gewebeextrakten von menschlichen Mamma- und Colonicarcinomen nachweisen. Ebenso fanden andere Autoren (15, 18, 22, 23, 24, 30, 37, 38, 74, 75) erhöhte SST-Werte bei Patienten mit malignen Tumoren unterschiedlicher Lokalisation. Ganzinger entwickelte 1975 die von uns in dieser Untersuchung angewandte Methode zur Bestimmung der SST unter Verwendung eines trägergebundenen Akzeptors (21).

A.3.2. Serumglykoproteine

1948 zeigten Winzler und Smyth (92, 93), daß einige Glykoproteine im Serum von Carcinompatienten gegenüber Gesunden vermehrt bzw. vermindert sind. Allerdings wurden auch bei Leber- und Niereninsuffizienz, spezifischen und unspezifischen Entzündungsreaktionen Veränderungen der Konzentration der Glykoproteine im Serum festgestellt.

Snyder und Ashwell (71), Bradley et al. (13) machten in ihren Untersuchungen deutlich, daß die Bestimmung mehrerer Glykoproteine eine verbesserte Aussage über das Tumorgeschehen machen kann, da möglicherweise diesen Substanzen neben den

Immunglobulinen eine Bedeutung bei der immunologischen Auseinandersetzung zwischen Tumor und Tumorträger zukommt.

Die Glykoproteine enthalten Kohlenhydrate (Glucosamin, Galaktose u.a.) in kovalenter Bindung. Die Verknüpfung erfolgt in N-glycosidischer Bindung. Aber auch Ester- und Peptid-Bindungen spielen eine Rolle (66). Die Synthese des Proteinanteils erfolgt im rauen endoplasmatischen Retikulum (41). Durch spezifische Glykosyltransferasen werden im glatten endoplasmatischen Retikulum die "aktivierten" Zuckerreste an die Peptidkette gebunden. Unter aktivierten Zuckern sind Nucleotid-Zucker zu verstehen; z.B. für die Sialinsäure (= N - Acetylneuraminsäure, NANA) Cytidinmonophosphat-Zucker, die dann durch das Enzym Sialyltransferase an das Substrat geheftet werden. Die endständigen Zuckerreste haben 4 Funktionsbereiche (41):

1. Beteiligung am intercellulären Kontakt
2. Beeinflussung der Sekretion und Absorption von Glykoproteinen
3. mechanische und chemische Schutzfunktion
4. Beeinflussung der Immunogenität von Makromolekülen und Immunkompetenz von Lymphocyten.

So haben die endständigen Kohlenhydratreste der Glykoproteine während der Fetalperiode wichtige Aufgaben bei der Zell-Adhäsion, -Fusion und gerichteten Migration.

Für fetale Gewebe ist der vermehrte Anteil an endständiger Sialinsäure am Kohlenhydrat-Rest von Glykoproteinen kennzeichnend.

Da maligne Transformation zur einer Retrodifferenzierung führen kann, zeichnen sich viele Carcinomzellen durch erhöhten NANA-Gehalt der Plasmamembran aus, was den Anstieg der Enzymgesamtaktivität der Sialyltransferase in transformierten Zellen erklärt.

Neben den oben erwähnten cellulären Glykoproteinen spielen die im Plasma circulatingen Glykoproteine eine große Rolle (41).

Dazu gehören eine große Anzahl von Enzymen, Hormonen, Immunglobulinen, Gerinnungsfaktoren und Transportproteinen (33). Im Rahmen der hier vorgelegten Untersuchung bestimmten wir folgende Serumglykoproteine

- α_1 - Antitrypsin
- α_2 - Makroglobulin
- α_2 - HS-Glykoprotein
- SP₁

A.3.2.1. α_1 - Antitrypsin

α_1 -Antitrypsin ist ein Proteinase-Inhibitor, der z.B. die Aktivität von Trypsin, Chymotrypsin, Plasmin und anderen Proteinasen hemmt (66).

α_1 -Antitrypsin soll für ungefähr 90 % der Trypsininhibitorischen Fähigkeiten des Serums verantwortlich sein (27). Das Molekulargewicht beträgt 54000 bei einem Peptidgehalt von 88 %. Der Normwertbereich liegt zwischen 190 und 350 mg/dl Serum bei einem Mittelwert von 260 mg/dl (6). α_1 -Antitrypsin gehört zur Gruppe der "Akute - Phase - Reaktanden".

Diese werden bei Traumatisierung und Schädigung von Körpergewebe mit entsprechender Bindegewebsreaktion vermehrt synthetisiert: bei traumatischen Schäden, akuten Infektionskrankheiten, hyperergen physiologischen Belastungen und malignen Erkrankungen (3, 25). Nach Wintzer (91) ist es denkbar, daß Proteaseninhibitoren vom Typ des α_1 -Antitrypsin die Proteolyse auf den Herd des malignen Geschehens begrenzen und vor einem unkontrollierten Einbruch proteolytischer Prozesse in die Gefäße mit systemischer Ausbreitung bewahren". So ließ sich durch Anwendung von Proteinaseinhibitoren das Wachstum chemisch induzierter Tumoren auf Mäusehaut unterdrücken (83).

A.3.2.2. α_2 - Makroglobulin

α_2 -Makroglobulin gehört wie α_1 -Antitrypsin zu den Proteinase-inhibitoren. Es ist bemerkenswerterweise in der Lage, sowohl Thrombin als auch Plasmin zu hemmen. Zusätzlich hat α_2 -Makroglobulin die Aufgabe eines Transportproteins, an das vor allem Hormone gebunden werden (66).

Das Molekulargewicht des α_2 -Makroglobulins beträgt 725000 bei einem Peptidgehalt von 92 %. Die normale Serumkonzentration liegt bei Männern zwischen 150 und 350 mg/dl mit einem Mittelwert von 240 mg/dl, bei Frauen zwischen 175 und 420 mg/dl bei einem Durchschnittswert von 290 mg/dl (6).

Im Serum von an Malignomen erkrankten Patienten konnten von einigen Arbeitsgruppen außerhalb der Norm liegende α_2 -Makroglobulinkonzentrationen nachgewiesen werden (5, 13, 71, 82).

A.3.2.3. α_2 - HS - Glykoprotein

Die Bedeutung des α_2 -HS-Glykoproteins ist noch weitgehend unbekannt. Nach wie vor ist eine spezifische Beziehung zum Tumorge-schehen unklar. Bradley et al. (13) fanden 1977 im Rahmen einer Untersuchung über das Verhalten von Serumglykoproteinen bei Krebskranken Patienten eine positive Korrelation zwischen der Lymphocyten-Reaktivität und α_2 -HS-Glykoprotein.

Eine weitere signifikante positive Korrelation zwischen α_2 -HS-Glykoprotein und T - Zell - Anzahl und Funktion wurde in der gleichen Studie bei einem bereits therapierten Patientenkollektiv festgestellt. Die Autoren schließen daraus, daß α_2 -HS-Glykoprotein, ebenso wie α_1 -Antitrypsin und andere "akute - Phase - Proteine", eine Rolle in der Immunsuppression bei krebskranken Patienten spielt.

α_2 -HS-Glykoprotein hat ein Molekulargewicht von 49000 bei einem Peptidgehalt von 87 %. Die normale Serumkonzentration

wird zwischen 40 und 85 mg/dl bei einem Mittelwert von 60 mg/dl angegeben (6).

A.3.2.4. SP_1

Während der Schwangerschaft wird in der menschlichen Plazenta das schwangerschaftsspezifische β_1 -Glykoprotein (SP_1) gebildet (9). Es ist ein kohlenhydratreiches Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 90000. In relativ hoher Konzentration (bis 30 mg/100 ml) erscheint es während der Schwangerschaft auch im Serum der Mutter. SP_1 -Bestimmungen im Serum lassen prognostische Aussagen bei EPH-Gestosen zu. In Fällen schwerer Störung der fetoplazentaren Einheit ist neben starker Erniedrigung der SP_1 -Spiegel bei Verlaufsstudien ein sukzessiver Konzentrationsabfall meßbar (10).

Die physiologische Bedeutung von SP_1 ist bis heute weitgehend unbekannt. Eine Hormonwirkung von SP_1 konnte nicht nachgewiesen werden. Es wird vermutet, daß SP_1 möglicherweise am Zustandekommen jener immunologischen Toleranz beteiligt ist, die eine Abstoßung des Fetus während der Schwangerschaft verhindert (8). Eine Hemmwirkung des SP_1 auf die gemischte Leukocytenkultur (MLC) konnte in Vitro nachgewiesen werden (9).

A.3.3. Carcinoembryonales Antigen (CEA)

1965 isolierten Gold und Freedman erstmalig CEA (carcinoembryonales Antigen) aus Carcinomen des menschlichen Gastrointestinaltraktes (26). CEA konnte auch im embryonalen Gewebe gleicher Herkunft, aber nicht in gesunden Gewebe nachgewiesen werden. Es wurde ebenfalls im Plasma von Patienten mit Carcinomen und in geringen Konzentrationen im Serum von Gesunden gefunden (16, 39). CEA ist ein

primär membranintegriertes Glykoprotein, das sekundär unter bestimmten pathologischen Bedingungen im Serum als karcinofetale Antigenstruktur nachgewiesen werden kann. Das Molekulargewicht beträgt etwa 200.000 (44). CEA enthält Fucose, Mannose, N-Acetyl-D-Glykosamin und Sialinsäure, wobei sich in Abhängigkeit von der Zusammensetzung des Protein- und Kohlenhydratanteils des CEA unterschiedliche physiko-chemische und immunologische Eigenschaften (45) zeigen. Es handelt sich somit beim CEA um keine homogene Struktur (4, 20). Es existieren eine Reihe von CEA-ähnlichen Antigenen, die mit CEA Kreuzreaktionen zeigen (14, 40).

Der Nachweis von CEA gelingt im wesentlichen bei gastro-intestinalen und verschiedenen bösartigen Tumoren andere Lokalisationen, als auch bei einigen benignen Tumoren und bei entzündlichen Erkrankungen (68), jedoch seltener und in niedrigeren Konzentrationen.

Darüberhinaus zeigt sich, daß erhöhte CEA-Spiegel bei starken Rauchern vorkommen können (77).

Aus der Tatsache, daß sowohl bei Patienten mit gutartigen Tumoren und Entzündungen, als auch bei gesunden Rauchern erhöhte CEA-Serumspiegel gefunden werden, ergibt sich, daß CEA nicht als tumorspezifisches, sondern als tumorassoziiertes Antigen zu bezeichnen ist.

A.3.4. α_1 -Fetoprotein (AFP)

α_1 -Fetoprotein (AFP) gehört wie CEA zu den onkofetalen oder carcinofetalen Antigenen. Es wird während der embryonalen Entwicklung in der Leber und im Dottersack gebildet. Postpartal und im Serum normaler Erwachsener ist es nur in Spuren nachweisbar.

Normalerweise steigen während der Schwangerschaft die mütterlichen AFP-Serumkonzentrationen an und erreichen im letzten Drittel der Schwangerschaft ein Maximum (59).

Extrem hohe AFP-Konzentrationen können bei Mehrlingsschwangerschaft (86), bei Gefährdungszuständen des Feten (67), beim Vorliegen eines Neuralrohrdefektes oder Anencephalie vorkommen (48).

AFP wurde 1965 durch Tatarinow entdeckt (78). Es ist ein α -Glykoprotein. Das Molekulargewicht beträgt 65000.

Der Normbereich für AFP bei erwachsenen, nicht schwangeren Personen liegt zwischen 1,5 und 16 ng/ml Serum (64).

Primär wurde dem AFP - entsprechend dem nah verwandten Albumin - nur die biologische Bedeutung eines Trägerproteins, besonders für Östrogene, zugeschrieben. Heute kann es jedoch "als gesichert gelten, daß dieses Protein in Abhängigkeit vom NANA-Gehalt auch immunsuppressive Wirkung besitzt" (41).

In diesem Zusammenhang wird eine Aktivierung von T-Suppressor-Zellen als wahrscheinlich angesehen (41).

Erhöhte AFP-Konzentrationen lassen sich bei 40-80 % der Erwachsenen und bei 90 % der Kinder mit primären Lebercarcinomen im Serum messen.

Ebenso sind erhöhte AFP-Serumkonzentrationen bei malignen Teratomen, akuter und chronischer Hepatitis, Colitits ulcerosa und Enteritis regionalis nachweisbar (64).

1975 konnten Palmer und Mitarbeiter bei Patientinnen mit Dottersacktumoren erhöhte AFP-Konzentrationen messen (60).

Da die Halbwertszeit von zirkulierendem AFP 5-10 Tage beträgt, kann man erst 2-3 Wochen nach operativer Entfernung eines AFP-produzierenden Tumors durch Bestimmung der Serumkonzentration die Vollständigkeit der Tumorresektion feststellen und mit Verlaufsuntersuchungen zur Früherkennung von Rezidiven und Metastasen beginnen (58).

Sell et al. bestimmten bei 8 Patientinnen mit Dottersacktumoren des Ovars postoperativ und im Verlauf einer anschließenden Strahlen und/oder Chemotherapie die AFP-Serumkonzentration. Hierbei fanden sie eine direkte Korrelation zwischen Progression und Regression des Tumors und der jeweiligen Höhe der AFP-Konzentration im Serum (70).

B. MATERIAL UND METHODIK

B.1. Bestimmungsmethoden

B.1.1. SST-Bestimmung unter Verwendung eines trägergebundenen Akzeptors

B.1.1.1. Gewinnung des Patientenserums

Menschliches Vollblut wird nach der Abnahme (Venenpunktion) 15 Minuten bei 3000 U/min. zentrifugiert, das Serum abpipettiert, in Eppendorfhütchen eingefüllt und bis zur Verwendung bei -80°C eingefroren. Die Lagerungszeit bis zur Bestimmung betrug nie länger als drei Monate. Dem Blut wurden keine Antikoagulantien wie Heparin, EDTA oder Natriumcitrat zugesetzt.

B.1.1.2. Herstellung des Akzeptorkomplexes

B.1.1.2.1. Herstellung von Asialo-Fetuin mittels saurer Hydrolyse

Fetuin (GIBCO Diagnostics, Grand Islands, N.Y., 14072 USA, Cat. # 918S) wird langsam in 0,05 M Schwefelsäure gelöst, eine Stunde im Wasserbad bei $+80^{\circ}\text{C}$ inkubiert, anschließend 20 Stunden gegen Aqua bidest. dialysiert. Das Dialysat wird lyophilisiert.

B.1.1.2.2. Koppelungsreaktion

Lyophilisierte Cyanbromid (CNBr)-aktivierte Sepharose 4B (Pharmacia Fine Chemicals AB) quillt 15 Minuten in 0,001 M Salzsäure. Die Säure wird danach durch Spülen mit 0,1 M NaHCO_3 + 0,5 M NaCl über eine Glasfritte Nr. 4 ausgewaschen.

Sepharose 4B und das gelöste Asialo-Fetuin (ASF) werden in einem Becherglas mit 0,1 M NaHCO_3 + 0,5 M NaCl resuspendiert und 2 Stunden bei Raumtemperatur langsam geschüttelt. Dann wird die Flüssigkeit über die Glasfritte abgesaugt, bis das Harz trocken ist. Es wird sofort in 0,5 M Glycinlösung (pH = 8) resuspendiert und 2 Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt. So sind die freien Valenzen mit Glycin abgesättigt. Der Akzeptor-Komplex (CNBr-aktivierte Sepharose 4B + ASF) wird durch Waschen mit ca. 2,5 l 0,01 M Tris-HCl + 0,005 M MnCl_2 (pH = 7,3) über eine Glasfritte umgepuffert. Der Akzeptorkomplex wird im Verhältnis 8 : 2 in Tris-HCl- MnCl_2 -Puffer resuspendiert und ist unter Fernhalten von Luftfeuchtigkeit bei 4° C circa zwei Monate haltbar. Bei längerer Lagerung wird die kovalente Bindung des ASF - Sepharose 4B - Komplexes instabil.

B.1.1.2.3. Sialyl-Donor

Als Sialyl-Donor verwandten wir Cytidine 5'-monophospho - N - acetyl (^{14}C) neuraminic acid (= ^{14}C - NANA - CMP) mit einer spezifischen Aktivität zwischen 202 und 304 mCi/mmol, das entsprach 25 $\mu\text{Ci/ml}$ (Radiochemical Centre Amersham England, CFB.165).

B.1.1.3. Probenansatz

100 μl der Suspension von Asialo - Fetuin - Sepharose 4B in 10 mMol Tris-HCl, 5 mMol MnCl_2 enthaltendem Puffer (pH 7,3), 100 μl Serum und 5 μl (^{14}C)-NANA-CMP werden in einem Spitzröhrchen vermengt und 30 Minuten im Wasserbad bei 37° C inkubiert. Anschließend wird das Harz 2 Minuten bei 3000 U/min

abzentrifugiert und der Überstand abgesaugt. Den Proben werden je 1 ml 3 M Guanidinium-Chlorid zugesetzt, sie werden geschüttelt, zentrifugiert, der Überstand wird abgesaugt und verworfen. Dieser Waschvorgang wird 3 mal wiederholt, um die nicht eingebaute und an den Akzeptor-Komplex unspezifisch angelagerte Radioaktivität zu entfernen.

Nach dem letzten Waschvorgang wird jeder Probe 1 ml 2M Schwefelsäure zugesetzt und bei 80° C während 15 Minuten inkubiert. Dadurch wird mittels Hydrolyse der Akzeptor-Komplex vollständig in Lösung gebracht. Die entstandene klare Lösung jeder Probe (Endvolumen 1,2 ml) wird in ein Zählglas (Zinserröhrchen) umpipettiert, mit je 10 ml Instagel, einem Flüssigszintillator (Packard, Nr. 6003050) versetzt und 1 Minute im ¹⁴C-Kanal gemessen.

B.1.1.4. Auswertung der Meßergebnisse

Die gemessenen Counts/min (cpm) werden in Zerfälle/min (dpm) und dann in mU Enzym/ml umgerechnet.

1mU Serum-Sialyltransferase ist jene Menge Enzym, die 1pMol (¹⁴C) NANA in Asialo-Fetuin-Sepharose 4B in 30 Minuten bei 37° C unter den oben beschriebenen Bedingungen einbaut.

B.1.1.5. Meßgenauigkeit

Patienten-Proben wurden erst bestimmt, nachdem die Intraassay-Schwankung von 10- und 6- fach Bestimmungen ($\pm$ 1SD) unter 10 % lag. In der Folge lagen die Intraassay-Schwankungen zwischen 3 und 5 %.

Damit entsprechen unsere Ergebnisse denen von Dao, Ip und Patel, die bei vergleichbarer Methodik Intraassay-Variationen bei 8-fach Bestimmungen ($\pm$ 2SD) von annähernd 5 % gemessen haben (18).

Zur Feststellung der Interassay-Schwankungen bestimmten wir an aufeinanderfolgenden Tagen ein Kontroll-Poolserum, das wir aus den Sera von 5 weiblichen Normalpersonen mischten. Dabei betrug die einfache Standardabweichung ($\pm 1SD$) 4,5 %.

Der Akzeptor wurde alle 2 Monate neu angesetzt. Jeder von uns neu hergestellte ASF-CNBr-aktivierte Sepharose 4B-Komplex wurde vor seinem Einsatz in den Bestimmungen mit dem alten, vorher benutzten Akzeptor verglichen. Bei Abweichungen von mehr als 10 % wurde der Akzeptor erneut präpariert.

B.1.2. Bestimmung des Carcino-Embryonalen Antigens

Zur Bestimmung der CEA-Konzentration wurde ein CEA-Radioimmunoassay Kit der Firma ABBOTT (Best.Nr. 1044) benutzt. Dabei wird die "Sandwich-Methode", eine "Solidphase" Technik eingesetzt.

B.1.2.1. Nachweisprinzip

Filterpapierscheibchen, an die Anti-CEA aus Ziegenserum gebunden ist, werden mit Patientenplasma und anschließend mit ^{125}J - markiertem Anti - CEA aus Pferdeserum inkubiert. Im Serum vorhandenes CEA wird vom Ziegen - Anti - CEA gebunden. Das ^{125}J - Anti - CEA lagert sich an diesen Komplex an und es entsteht ein Antikörper (=Anti-CEA/Ziege) - Antigen (=CEA im Patientenplasma) - ^{125}J -Antikörper (= ^{125}J -Anti-CEA/Pferd) - "Sandwich". Die Filterpapierscheibchen werden gewaschen und ihre Radioaktivität im Counter gezählt.

B.1.2.2. Extraktion des CEA aus dem Patientenplasma

In EDTA-Röhrchen abgenommenes venöses Patientenblut wird zentrifugiert, das Plasma wird abpipettiert. Je 0,5 ml Plasma werden mit je 0,5 ml 0,2 M Acetatpuffer (pH 5) in ein Zentrifugenglas gefüllt und gut durchgemischt. Die Proben werden verschlossen, 10 Minuten auf 85° C erhitzt, erneut gemischt, anschließend 10 Minuten bei 2200 x g zentrifugiert und der Überstand in gekennzeichnete Reagenzgläser umgefüllt.

B.1.2.3. Radioimmunoassay

0,1 ml der Proben (Überstand siehe oben) werden in die Vertiefungen einer Inkubationsplatte pipettiert, in jede Vertiefung wird 1 Filterpapierscheibchen gelegt, an das Anti-CEA aus Ziegenserum gebunden ist. Anschließend wird 5 Stunden bei Zimmertemperatur unter Schütteln inkubiert. Danach werden die Scheibchen 4 mal in Aqua dest. gewaschen. Nach Zusatz von je 0,1 ml ¹²⁵J-Anti-CEA aus Pferdeserum in jede Vertiefung wird in 20 Stunden bei Zimmertemperatur unter Schütteln nochmals inkubiert. Daraufhin werden die Filterpapierscheibchen 4 mal gewaschen, in gekennzeichnete Zählröhrchen überführt und die Radioaktivität in Gammacounter gemessen.

B.1.2.4. Auswertung

Alle Messungen wurden als Doppelbestimmungen durchgeführt. Als Standard verwandten wir die mit dem CEA-RIAKIT gelieferten Standards für

0 ng/ml
1 ng/ml
2,5 ng/ml
5 ng/ml
20 ng/ml
100 ng/ml

von den ersten 3 Standards (s.o.) machten wir 4-fach, von den zweiten 3 Standards (s.o.) 2-fach-Bestimmungen. Um die Netto-Zählrate zu erhalten, zogen wir den Mittelwert des 0-Standards von den übrigen gemessenen Werten der Standards und der Patientenproben ab. Als Kontrolle diente die von der Firma ABBOTT im Kit mitgelieferte positive Kontrollprobe, deren Werte zwischen 4 und 6 ng/dl liegen.

Zur Erstellung der Eichkurve trugen wir auf doppellogarithmischem Papier die CEA-Konzentration (x-Achse) gegen die entsprechende Netto-Zählrate (y-Achse) auf. Von dieser Eichkurve lasen wir die CEA-Konzentrationen der Patientenproben ab.

Der Überstand der Proben mit mehr als 20 ng/ml CEA wurde mit 0,2 M Acetatpuffer 1 : 10 und 1 : 100 verdünnt und der CEA-Gehalt anschließend noch einmal bestimmt.

B.1.3. Bestimmung des Alpha - Fetoprotein

B.1.3.1. Nachweisprinzip

Zur Bestimmung der Alpha₁-Fetoprotein-Konzentration benützten wir den RIA-Gnost AFP-Kit der Behringwerke AG, Kat.-Nr. J5121. Dieser Radioimmunoassay erfaßt den Bereich von 1 - 400 IE AFP/ml, seine maximale Genauigkeit liegt zwischen 40 und 150 IE/ml. In diesem Test konkurrieren nicht markiertes und ¹²⁵J-markiertes AFP um die Bindung an AFP-spezifische Antikörper. Der Anteil an

^{125}J -markiertem AFP, gebunden an Antikörper, wird gemessen. Dazu trennt man durch Fällung mit Polyäthylenglykol die an die Antikörper gebundenen Komponenten des Reaktionsgemisches von den freien Komponenten, zentrifugiert und mißt die Radioaktivität des Präzipitats. Dabei steht der Anteil an ^{125}J -markiertem AFP in umgekehrtem Verhältnis zur Konzentration des im Serum vorhandenen AFP.

B.1.3.2. Gewinnung der Serumproben

Peripheres Venenblut von Patienten wird ohne Antikoagulationszusatz abgenommen. Das Blut wird zentrifugiert, das Serum abpipettiert. Entweder wurde die Bestimmung sofort durchgeführt, oder die Sera wurden bis zur Testung bei minus 20°C eingefroren.

B.1.3.3. Testansatz

Die lyophilisierten Reagenzien (^{125}J -AFP, Anti-AFP-Serum vom Kaninchen, die 7 AFP Standards und das Kontrollserum) werden unter Zusatz von destilliertem Wasser und vorsichtigem Mischen aufgelöst. (Polyäthylenglykol ist bei Lagerung bei $0-6^{\circ}\text{C}$ sofort gebrauchsfähig.) Je 100 μl der 7 Standards, des im Kit mitgelieferten Testserums und der Patientensera werden in gekennzeichnete Teströhrchen gegeben (Doppelbestimmungen). Anschließend werden in jedes Teströhrchen 200 μl ^{125}J -AFP, danach je 200 μl Anti-AFP-Serumlösung pipettiert, gut durchgemischt und 3 Stunden bei Zimmertemperatur inkubiert. Danach gibt man in jedes Röhrchen 0,5 ml Polyäthylenglykol und schüttelt die Proben.

In den Röhrchen entsteht sofort ein weißer Niederschlag, der 15 Minuten bei 2000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert wird. Der Überstand wird abgesaugt und die Radioaktivität des Niederschlags 1 Minute im ^{125}J -Kanal eines Gammacounters (Berthold) gemessen.

B.1.3.4. Auswertung

Die Prozentbindung der Standards S_1 - S_6 , bezogen auf die Impulse, die für Standard S_0 gemessen wurden, wird aus den pro Minute gemessenen Impulsen berechnet. Die relative Bindung für jeden Standard (S_{1-6}/S_0 %) wird als Ordinate gegen die AFP-Konzentration (IE/ml, linear auf der Abszisse) aufgetragen und so die Eichkurve ermittelt.

Nach Berechnung der Mittelwerte der relativen Bindung (% von $S_0 = 100$) für das Testserum und die Patientenproben werden die zugehörigen Konzentrationen aus der Standardkurve abgelesen. Für jede Testreihe wurde eine neue Standardkurve erstellt.

B.1.4. Bestimmung von Alpha 1 - Antitrypsin

Alpha 2 - Makroglobulin

Alpha 2 - HS - Glycoprotein

Pregnancy - Specific beta 1 Glycoprotein (SP 1)

B.1.4.1. Nachweisprinzip

Zur Bestimmung der oben genannten Serumglycoproteine verwanden wir M-Partigenplatten der Behringwerke AG Marburg; das Nachweisprinzip besteht in der radialen Immundiffusion nach Manconi (51).

Die Immundiffusionsplatten enthalten in einer Agargelschicht monospezifisches Antiserum gegen das zu bestimmende Glycoprotein. Das Antiserum für alle 4 der von uns bestimmten Glycoproteine wurde durch Immunisierung von Kaninchen gewonnen. Zur Aufstellung der Bezugskurven für die quantitative Bestimmung des schwangerschaftsspezifischen Beta 1 - Glycoprotein (SP 1) benutzten wir den Beta 1 - SP 1 - Glycoprotein - Standard (human) der Behringwerke. Er ist eine stabilisierte Mischung von Sera gesunder Erwachsener, die durch Zugabe von Plazentaextrakten mit SP 1 - Glycoproteinen angereichert wird.

B.1.4.2. Testansatz

Der Standard wird in 0,5 ml destilliertem Wasser aufgelöst. Je 5 µl werden in der Verdünnung 1 : 4, 1 : 2 und unverdünnt mit dem Partigendispenser in die Auftragsstellen 1 - 3, 4 - 6 und 7 - 9 der M-Partigenplatten pipettiert (3-fach Bestimmungen). In die Auftragsstellen 10 - 12 wurde ein von uns hergestelltes positives Kontrollpoolserum pipettiert. Das Probenvolumen betrug immer 5 µl. Die Diffusionszeit betrug 2 Tage. Der Durchmesser des Präzipitats wurde mit einer Meßlupe abgelesen.

B.1.4.3. Auswertung

Zur Erstellung der Eichkurve wurden die quadrierten Ringdurchmesser der mit den Standardverdünnungen erhaltenen Präzipitate (Ordinate) auf linearem Millimeterpapier gegen die Konzentration (Milligramm pro Deziliter, Abszisse) aufgetragen. Von der erhaltenen Eichkurve konnte die Konzentration der Patientenseren direkt abgelesen werden.

Für die Erstellung der Bezugskurve für die quantitative Bestimmung von Alpha 1 - Antitrypsin wurde ein Protein-Standard-Plasma (human) der Behringwerke, das aus einem Mischplasma von gesunden, erwachsenen Spendern stammt, verwendet. Nach Auflösung des Standards (s.o.) wurden Verdünnungen 1 : 2, 1 : 4 und 1 : 20 in gleicher Weise wie oben beschrieben, aufgetragen. Als Kontrollserum diente ein Pool aus Seren von 5 gesunden, erwachsenen, weiblichen Spenderinnen. Alle Patientenseren und das Kontrollserum wurden vor dem Einsatz in das Testsystem mit physiologischer Kochsalzlösung 1 : 10 verdünnt.

Als Referenzpräparat für die quantitative immunologische Bestimmung von Alpha 2 - Makroglobulin und Alpha 2 - HS - Glycoprotein diene stabilisiertes Standard-Human-Serum, eine Mischung aus den Seren gesunder Erwachsener. Für die Bestimmung beider Glycoproteine wurde das Standardhumanserum unverdünnt sowie in einer Verdünnung von 1 : 2 und 1 : 4 angesetzt (Auftragsweise und Poolserum wie oben). Die Patientenserum wurden für beide Bestimmungen jeweils 1 : 2 verdünnt. Von jedem Serum führten wir Doppelbestimmungen durch. Nach zwei Tagen wurden die Präzipitationsdurchmesser abgelesen und die jeweilige Serumglycoproteinkonzentration nach dem oben beschriebenen Auswertungsschema bestimmt.

B.2. Untersuchtes Patientengut

Die Tumormarkerbestimmungen wurden praeoperativ und im Erkrankungsverlauf durchgeführt.

Hierbei ergab sich folgende Aufteilung hinsichtlich der Zahl der mit den jeweiligen Markern untersuchten Patientinnen:

Tumormarker	Gesamtzahl der präoperativ untersuchten Patientinnen
SST	238
α_1 -Antitrypsin	238
α_2 -Makroglobulin	238
α_2 -HS-Glykoprotein	233
CEA	94
AFP	148
SP ₁	114

Die Unterschiede in der Anzahl der einzelnen Markerbestimmungen lassen sich wie folgt erklären:

CEA wurde als "Referenzmarker" erst im späteren Verlauf dieser Untersuchung zusätzlich in die Studien mit einbezogen.

AFP und SP₁ bestimmten wir zu Beginn unserer Untersuchung regelmäßig. Aufgrund der dabei gewonnenen Ergebnisse (s. Kap. C.1. u. C.2. Seite 31) verzichteten wir jedoch im weiteren Verlauf unserer Untersuchung auf die Fortsetzung dieser Bestimmungen.

Die Anzahl der untersuchten Patientinnen, sowie die Dignität und Lokalisation der Erkrankung sind in den nachfolgenden Tabellen zusammengestellt.

B.2.1. Patientinnen mit histologisch gesicherten Malignomen

Die Gesamtzahl von 126 untersuchten Patientinnen mit histologisch gesicherten gynäkologischen Carcinomen setzt sich zusammen aus 57 Patientinnen mit Mammacarcinomen, 18 mit Ovarialcarcinomen, 32 mit Collumcarcinomen, 11 mit Corpuscarcinomen, 5 Patientinnen mit Carcinomen anderer Lokalisation (2 Patientinnen mit Vulvacarcinomen, 1 mit Vaginal-, 1 mit Blasen- und 1 mit Rektumcarcinom) und in 3 Patientinnen, deren Carcinome aufgrund des histologischen Befundes nicht eindeutig den oben beschriebenen anderen Carcinomarten zuzuordnen waren.

Lokalisation des Carcinoms	Anzahl der untersuchten Patientinnen
Mamma	57
Ovar	18
Collum	32
Corpus	11
sonstige	5
nicht klassifizierte	3
	126

Tabelle 1

B.2.2. Untersuchte Patientinnen mit gutartigen Tumoren

Die folgende Tabelle (Nr. 2) gibt die gleichen Aufteilungen für die hier untersuchten Seren von Patientinnen mit gutartigen Tumoren wieder.

Lokalisation der benignen Tumoren	Anzahl der untersuchten Patientinnen
Mamma	42
Ovar	7
Collum	3
Corpus	19
nicht klassifizierte	7
	78

Tabelle 2

B.2.3. Untersuchte Patientinnen mit entzündlichen Erkrankungen

Tabelle 3 zeigt die Anzahl der untersuchten Seren von Patientinnen mit verschiedenen Entzündungen aus dem Bereich der Gynäkologie. Die Diagnosen Benigne-Erkrankung und -Entzündung wurden post-operativ dem histologischen Befund des aufgearbeiteten Operationspräparates entnommen. Sie umfassen das gesamte Spektrum gutartiger und entzündlicher gynäkologischer Erkrankungen.

Lokalisation der entzündlichen Erkrankungen	Anzahl der untersuchten Patientinnen
Ovar	3
Collum	3
Corpus	1
nicht klassifizierte	4
	11

Tabelle 3

B.2.4. Untersuchte Patientinnen mit Präcancerosen

Aus Tabelle 4 ersehen wir die Anzahl der untersuchten Patientinnen mit Präcancerosen unterschiedlicher Organlokalisationen.

Lokalisation der Präcancerose	Anzahl der untersuchten Patientinnen
Mamma	16
Collum	6
nicht klassifizierte	1
	23

Tabelle 4

B.3.1. Histologische Klassifizierung der untersuchten Carcinome

Postoperativ wurden die Operationspräparate in Stufen- und Serienschnitten aufgearbeitet und eine histologische Klassifizierung der Carcinome durchgeführt.

Die Mammacarcinome wurden histologisch in folgende Gruppen gegliedert:

Mammacarcinome

- I. undifferenzierte Carcinome
 - a) solid
 - b) solid mit geringer Fibrosierung
 - c) solid mit starker Fibrosierung (Scirrhen)
- II. Adenoide
 - a) Adenoide
 - b) Adenoide mit geringer Fibrosierung
 - c) Adenoide mit starker Fibrosierung

- d) medulläre mit lymphocytärer Infiltration
- e) papilläre
- f) adenocystische
- g) cribriforme

III. invasive Komedo-Carcinome

IV. lobuläre Carcinome

V. Gallert-Carcinome

VI. Sonstige Carcinome

- a) nicht klassifizierbare
- b) Metastasen bei unbekanntem Primärtumor

Die Ovarialcarcinome waren folgenden histologischen Klassen zuzuordnen:

Ovarialcarcinome

I. solid anaplastische Carcinome

II. Adeno-Carcinome

- a) papilläre Carcinome
- b) seröse papilläre Cystadenocarcinome
- c) mucinäre Cystadenocarcinome
- c) Psammocarcinome

III. hormonell aktive Carcinome

- a) Granulosazellcarcinome
- b) Arhenoblastome
- c) Dysgerminome
- d) Teratoblastome
- e) Choriocarcinome

IV. Sonstige Carcinome

- a) nicht klassifizierbare Carcinome
- b) Metastasen eines unbekannten Primärtumors

In 3 Hauptgruppen konnten die Collumcarcinome einklassifiziert werden:

Collumcarcinome

- I. Plattenepithelcarcinome
 - a) unreife Plattenepithelcarcinome
 - b) mittelreife Plattenepithelcarcinome
 - c) verhornende Plattenepithelcarcinome
- II. Adenocarcinome
- III. sonstige Carcinome
 - a) nicht klassifizierbare Carcinome
 - b) Metastasen von einem unbekannten Primärtumor

Die Einteilung der Corpuscarcinome ist im Folgenden dargestellt:

Corpuscarcinome

- I. reife Adenocarcinome
- II. unreife Adenocarcinome
- III. Mischformen
- IV. sonstige Carcinome
 - a) Adenoakanthome
 - b) Plattenepithelcarcinome
 - c) nicht klassifizierbare Carcinome
 - d) Metastasen eines unbekannten Primärtumors

B.3.2. Klassifizierung der untersuchten Carcinome nach dem TNM-System und Zuordnung zu den vier Tumorstadien

Wir klassifizierten aufgrund des Operationsbefundes, der histologischen Aufarbeitung des Operationspräparates und der Ergebnisse von präoperativen klinischen Untersuchungen die von uns

untersuchten Carcinome entsprechend dem TNM-System ein (72) und transferierten sie entsprechend den Richtlinien der UICC (Genf 1974, Seite 33 bis 65) in Tumorstadien.

Von den 57 präoperativ untersuchten Mammacarcinomen konnten wir 31 einem der 4 Tumorstadien zuordnen.

Tumorstadium	Anzahl der Mammacarcinome
I	15
II	4
III	12
IV	5 (cytostatisch behandelte)

Ebenso waren 10 der 18 Ovarialcarcinome exakt klassifizierbar:

Tumorstadium	Anzahl der zugehörigen Ovarialcarcinome
I	1
II	7
III	2

Die Zuordnung von 28 der 32 Collumcarcinome zu den Tumorstadien ergab folgendes Bild:

Tumorstadien	Anzahl der zugehörigen Collumcarcinome
I	8
II	12
III	6
IV	2

Die 11 Corpuscarcinome verteilten sich folgendermaßen:

Tumorstadium	Anzahl der Corpuscarcinome
I	8
II	2
III	1

C. ERGEBNISSE

C.1. Ergebnisse der AFP-Bestimmungen

Alpha-Fetoprotein bestimmten wir in 173 Patientenseren. Zur Untersuchung gelangten Serumproben von insgesamt 87 Patientinnen mit Malignomen. Die präoperative AFP-Konzentration wurde bei 70 Patientinnen bestimmt, bei 17 Patientinnen mit und ohne nachgewiesene Metastasierung erfolgte die AFP-Bestimmung im Krankheitsverlauf postoperativ unter zytostatischer Therapie und/oder Radiatio.

Darüberhinaus wurden die AFP-Konzentrationen bei 33 Patientinnen mit gutartigen gynäkologischen Tumoren, bei 4 Patientinnen mit entzündlichen gynäkologischen Erkrankungen, bei 16 Patientinnen mit Präcancerosen unterschiedlicher Lokalisation (Mastopathien III und schwere Dysplasie des Collum uteri) sowie bei 8 weiblichen Normalpersonen bestimmt.

Carcinome	Anzahl der präoperativen AFP-Bestimmungen	Anzahl der AFP- Bestimmungen im Krankheitsverlauf	Gesamtzahl der Unter- suchungen
Mamma	25	12	37
Ovar	9	2	11
Collum	23		23
Corpus	7		7
sonstige	2	1	3
nicht klassi- fizierte	4	2	6
	70	17	87

Lokalisation der benignen Erkrankungen	Anzahl der AFP- Bestimmungen
---	---------------------------------

Mamma	22
Ovar	3
Corpus	5
nicht klassifizierte	3
	33

Tabelle 5

In keinem der von uns untersuchten Seren konnte eine erhöhte oder pathologische AFP-Konzentration nachgewiesen werden.

Bei 25 Patientinnen der genannten Kollektive wiederholten wir 1-6 Wochen nach der ersten Blutabnahme die AFP-Bestimmung im Serum, wobei wir ebenfalls keinen erhöhten AFP-Wert fanden.

Aufgrund dieser Befunde haben wir von weiteren Bestimmungen der AFP-Konzentration im Rahmen dieser Untersuchung abgesehen.

C.2. Ergebnisse der Bestimmung des schwangerschaftsspezifischen β -1-Glykoproteins (SP_1)

Ähnliche Ergebnisse wie bei der Bestimmung der AFP-Serumkonzentration fanden wir auch bei den Untersuchungen der SP_1 -Serumkonzentration in den Seren von insgesamt 135 Patientinnen.

Präoperative Bestimmungen des SP_1 wurden im Serum von 51 Patientinnen mit bösartigen Tumoren, von 26 Patientinnen mit gutartigen, von 2 Patientinnen mit entzündlichen gynäkologischen Erkrankungen, von 11 Patientinnen mit Präcancerosen

und von 5 weiblichen Normalpersonen durchgeführt. Darüberhinaus erfolgte die Bestimmung des SP₁ postoperativ bei 19 Patientinnen unter Folgetherapie mit und ohne nachgewiesene Metastasierung (siehe auch Tabelle 6).

Carcinome	Anzahl der präoperativen Bestimmungen	Anzahl der Bestimmungen im Krankheitsverlauf	Gesamtanzahl der Bestimmungen
Mamma	18	15	33
Ovar	9	1	10
Collum	15		15
Corpus	7		7
sonstige	2	1	3
nicht klassifizierte		2	2
	51	19	70

Lokalisation der benignen Erkrankungen	Anzahl der AFP-Bestimmungen
Mamma	16
Ovar	2
Collum	1
Corpus	4
nicht klassifizierte	3
	26

Tabelle 6

Mit der von uns angewandten Methode zum Nachweis des SP_1 (radiale Immundiffusion, siehe Kap. B.1.4.) konnten in keinem Fall meßbare SP_1 -Konzentrationen im Serum der Patientinnen nachgewiesen werden.

Auch in 21 Folgeuntersuchungen der erstmals präoperativ untersuchten Patientinnen konnten wir in den Seren keine meßbaren SP_1 -Konzentrationen nachweisen.

Auf eine weitere Bestimmung des SP_1 wurde aufgrund dieser Vorbefunde im Verlauf der weiteren Untersuchung verzichtet.

C.3. Ergebnisse der Bestimmung der Sialyltransferase

C.3.1. Ergebnisse der SST-Bestimmung bei Normalpersonen

Wir bestimmten bei 39 weiblichen, gesunden Spenderinnen zwischen 20 und 65 Jahren die Serum-Sialyltransferase-Konzentration. Die erhaltenen Werte waren normal verteilt, der Mittelwert lag bei 73,4 mU/ml, der Median bei 71,8 mU/ml, die Standardabweichung betrug 2,5 mU/ml.

C.3.2. Festlegung des Normbereiches für Sialyltransferase

Ganzinger et al. (23) zogen die Grenze zwischen normalen und erhöhten Werten für die Serum-Sialyltransferase bei dem aus ihren Einzelbestimmungen errechneten Mittelwert plus der einfachen Standardabweichung. Bei einem Mittelwert von 49,5 mU/ml und einer Standardabweichung von $\pm 11,2$ mU/ml lag diese Grenze bei 60,7 mU/ml.

Bei einem solchen Vorgehen läge in der hier vorgelegten Unter-

suchung die obere Grenze des Normbereiches für Sialyltransferase bei 98,4 mU/ml. Nach statistischer Auswertung unseres Normalkollektivs legten wir die obere Normgrenze für die Sialyltransferase entsprechend den Empfehlungen von Ch. L. Rümke und P.D. Bezemer (69) auf den fünftöchsten Wert des Normalkollektivs. Die Untersuchungen von Rümke und Bezemer zeigen, daß "mit einer Sicherheit von 90 % mindestens 5 % der Normalpersonen über dem fünftgrößten beobachteten Wert liegen". Der nach dieser Methode bestimmte Wert betrug in unserer Untersuchung genau 100 mU/ml.

C.3.3. Ansprechraten der Sialyltransferase bei Patientinnen mit Carcinomen

Die Serum-Konzentration der Sialyltransferase wurde präoperativ bei 126 Carcinompatientinnen, bei 78 Patientinnen mit benignen, 11 Patientinnen mit entzündlichen gynäkologischen Erkrankungen und bei 13 Patientinnen mit Präcancerosen bestimmt. Insgesamt wurden präoperativ die Seren von 238 Patientinnen untersucht.

In den 126 Seren von Carcinompatientinnen fanden sich bei 57, entsprechend 45,2 %, Sialyltransferasekonzentrationen über 100 mU/ml. In 69 Seren, entsprechend 54,8 % ergaben sich Sialyltransferasewerte unter 100 mU/ml.

Bei der Aufschlüsselung dieser Befunde für die unterschiedlichen Carcinomlokalisationen fanden sich bei 20 von 57 Patientinnen mit Mammacarcinomen über die Norm von 100 mU/ml erhöhte Sialyltransferasewerte. Erhöhte Enzymwerte zeigten sich auch bei 9 von 18 Seren von Patientinnen mit Ovarialcarcinomen, bei 18 ($\approx 56,3$ %) von 32 Patientinnen mit Collumcarcinomen, bei 6 ($\approx 54,5$ %) von 11 Patientinnen mit Corpuscarcinom, bei 2 von 5 Patientinnen mit "sonstigen" Carcinomen und bei 2 von 3 Patientinnen mit "nicht klassifizierten" Carcinomen.

SIALYLTRANSFERASE

	Carcinom		insges.	benigne	insges.	Entzündung	insges.	Präcarcinose	insges.
	+	-		+	-	+	-	+	-
Mamma	20 (35,1%)	37	57	11 (73,8%)	31	-	-	6	10
Ovar	9	9	18	2	5	0	3	-	-
Collum	18 (56,3%)	14	32	1	2	1	2	0	6
Corpus	6	5	11	4	15	1	0	-	-
sonstige	2	3	5	-	-	-	-	-	-
nicht klassifiziert	2	1	3	1	6	2	2	0	1
Gesamt	57 (45,2%)	69	126	19 (75,6%)	59	4	7	6 (26,1%)	17
									23

Tabelle 7

C.3.3.1. SST-Ergebnisse bei Carcinomen, eingeteilt nach Tumorlokalisation und Histologie

Im weiteren wurde untersucht, ob Unterschiede der SST-Ansprechrates für die verschiedenen Carcinomlokalisationen und für die histologisch verschiedenen Tumortypen bestehen. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 8 - 11 zusammengefaßt:

I. Mamma-Carcinom (n = 57)

histolog. Typ	Anzahl der positiven SST-Werte	Gesamtanzahl der Untersuchungen
undifferenzierte Ca	6	18
adenoide Ca	7	18
Komodo-Ca	1	4
lobuläre Ca	1	1
Gallert-Ca	-	1
sonstige	5	15
	20	57

Tabelle 8

II. Ovarial-Carcinom (n = 18)

histolg. Typ	Anzahl der positiven SST-Werte	Gesamtanzahl der Untersuchungen
solid anaplastisch	-	-
Adenocarcinom	6	10
hormonell aktives Ca	-	-
sonstige	3	8
	9	18

Tabelle 9

III. Collum-Carcinom (n = 32)

histolog. Typ	Anzahl der positiven SST-Werte	Gesamtanzahl der Untersuchungen
unreifes Plattenepithel- Ca	6	10
mittelreifes Platten- epithel-Ca	3	7
verhornendes Platten- epithel-Ca	5	8
Adenocarcinom	2	2
sonstige	2	5
	18	32

Tabelle 10

IV. Corpus-Carcinom (n = 11)

histolog. Typ	Anzahl der positiven SST-Werte	Gesamtanzahl der Untersuchungen
reifes Adeno-Ca	3	6
unreifes Adeno-Ca	2	2
Mischformen	-	-
sonstige	1	3
	6	11

Tabelle 11

Aufgrund der hier dargestellten kleinen Fallzahlen in den oben beschriebenen histologischen Gruppen läßt sich eine endgültige

Aussage derzeit nicht machen. Bei einer vorsichtigen Wertung der bisher erarbeiteten Ergebnisse scheint jedoch kein Zusammenhang zwischen dem einzelnen histologischen Typ eines Tumors und der SST-Konzentration im Serum zu bestehen.

C.3.3.2. Vergleich der Mittelwerte der Sialyltransferase bei Normalpersonen und Patientinnen mit Carcinomen

Im folgenden sind die aus allen Einzelbestimmungen errechneten Mittelwerte und die einfache Standardabweichung der Sialyltransferase für Kontrollpersonen und Carcinompatientinnen dargestellt.

	Mittelwerte der SST (mU/ml)
Mammacarcinome	$\bar{x}$ (n = 57) = 88,6 = $\pm$ 35,2
Ovarialcarcinome	$\bar{x}$ (n = 18) = 114,9 = $\pm$ 70,4
Collumcarcinome	$\bar{x}$ (n = 32) = 111,2 = $\pm$ 41,8
Corpuscarcinome	$\bar{x}$ (n = 11) = 106,9 = $\pm$ 25,3
sonstige Carcinome	$\bar{x}$ (n = 5) = 95,9 = $\pm$ 60,9
Kontrolle (Normalpersonen)	$\bar{x}$ (n = 39) = 73,4 = $\pm$ 25
alle Carcinome	$\bar{x}$ (n = 123) = 100,3 = $\pm$ 45,7

Tabelle 12

Wie aus der Tabelle zu entnehmen ist, liegen alle Mittelwerte für die verschiedenen Gruppender Carcinome deutlich über den für das Kontrollkollektiv ermittelten Durchschnittswerten. Die Sialyltransferase -Mittelwerte bei Ovarial-, Collum- und Corpuscarcinomen sind höher als 100 mU/ml, liegen also oberhalb der Normgrenze. Am niedrigsten ist mit 88,6 mU/ml der Durchschnittswerte der Sialyltransferase bei Mammacarcinomen. Der aus den SST-Werten in den Seren der Patientinnen mit "sonstigen" Carcinomen errechnete Mittelwert liegt bei 95,9 mU. Der aus den SST-Ergebnissen für alle Carcinome errechnete Mittelwert liegt bei 100,3 mU/ml und damit über der oberen Normgrenze.

C.3.3.3. Sialyltransferasewerte und Tumorstadien

Die Tabellen 13-16 geben die Ergebnisse der SST-Bestimmungen im Zusammenhang mit Tumorgröße und Tumorausdehnung wieder. Die SST-Mittelwerte wurden den jeweiligen Tumorstadien zugeordnet.

Folgende Tabellen konnten für die einzelnen Carcinomlokalisationen erstellt werden:

1. Mamma-Carcinome

Tumorstadium	Mittelwert der SST (mU)
I	$\bar{x}$ (n = 15) = 95,4 = $\pm$ 33,8
II	$\bar{x}$ (n = 4) = 67 = $\pm$ 31,4
III	$\bar{x}$ (n = 12) = 109,3 $\pm$ 39
IV	$\bar{x}$ (n = 5) = 131,8 = $\pm$ 32,4

Tabelle 13

2. Ovarial-Carcinome

Tumorstadium	Mittelwert der SST (mU)
I	- (n = 1) -
II	$\bar{x}$ (n = 7) = 144,2 = $\pm$ 91
III	$\bar{x}$ (n = 2) = 167,8 = $\pm$ 55,3

Tabelle 14

3. Collum-Carcinome

Tumorstadium	Mittelwert der SST (mU)
I	$\bar{x}$ (n = 8) = 81,1 = $\pm$ 15,2
II	$\bar{x}$ (n = 12) = 129,7 = $\pm$ 45,2
III	$\bar{x}$ (n = 6) = 106,7 = $\pm$ 45,2
IV	$\bar{x}$ (n = 2) = 174,1 = $\pm$ 42,1

Tabelle 15

4. Corpus-Carcinome

Tumorstadium	Mittelwert der SST (mU)
I	$\bar{x}$ (n = 8) = 101,5 = $\pm$ 25,8
II	$\bar{x}$ (n = 2) = 133,3 = $\pm$ 0,2
III	- (n = 1) -

Tabelle 16

Die in den Tabellen 13-16 aufgelisteten Ergebnisse können auf einen direkten Zusammenhang zwischen zunehmender Tumorausdehnung und dem Anstieg der zugehörigen SST-Mittelwerte hinweisen. Die Höhe des SST-Spiegels im Patientenserum scheint mit der Tumormasse zu korrelieren.

C.3.4. Sialyltransferase bei benignen Erkrankungen

Bei 31 ($\cong$ 73,8 %) der 42 Seren von Patientinnen mit gutartigen Erkrankungen der Brustdrüse, bei 5 der 7 Seren von Patientinnen mit benignen Veränderungen des Ovars, 2 der 3 Seren von Frauen mit gutartigen Erkrankungen im Bereich des Collum uteri und bei 15 ($\cong$ 78,9 %) der 19 Seren von Patientinnen mit benignen Erkrankungen des Corpus uteri zeigten sich im Normbereich liegende Sialyltransferasekonzentrationen. Bei den nicht klassifizierten gutartigen Erkrankungen fanden wir bei 6 ($\cong$ 85,7 %) der 7 Untersuchungen normale SST-Werte.

Insgesamt fand sich bei den 78 untersuchten Seren von Patientinnen mit gutartigen Neubildungen in 19 Fällen ($\cong$ 24,4 %) eine Erhöhung der Sialyltransferasekonzentration und damit ein falsch positives Ergebnis.

C.3.5. Sialyltransferase bei Präcancerosen.

In 6 ($\approx 37,5$ %) der 16 untersuchten Seren von Patientinnen mit Präcancerosen (Mastopathie III° nach Prechtel (62)) der Mamma fanden sich über die Norm erhöhte Sialyltransferasewerte. Bei keiner der 6 Patientinnen mit Präcancerosen des Collum uteri war die Serumkonzentration der Sialyltransferase erhöht. Auch bei der einen Patientin mit einer aufgrund fehlender Unterlagen "nicht klassifizierten" Präcancerose war der SST-Wert normal.

Insgesamt ergaben die Untersuchungen von den 23 Patientinnen mit Präcancerosen also in 6 Fällen ($\approx 26,1$ %) positive Ergebnisse.

C.3.6. Sialyltransferase bei Entzündungen

Bei 7 der 11 untersuchten Patientinnen mit entzündlichen gynäkologischen Erkrankungen konnten wir im Serum Sialyltransferasekonzentrationen unter 100 mU/ml messen. Falsch positive Ergebnisse fanden sich in 4 ($\approx 36,4$ %) der 11 Bestimmungen. Entzündliche Erkrankungen scheinen damit die Serum-Sialyltransferasekonzentration beeinflussen zu können.

Eine endgültige Aussage über die Rate der "falsch-positiven" SST-Werte bei Patientinnen mit Entzündungen im Bereich der Gynäkologie ist jedoch aufgrund der geringen Fallzahl derzeit noch nicht zu machen.

C.4. Ergebnisvergleich der getesteten Tumormarker unter besonderer Berücksichtigung des Enzyms Sialyltransferase

Durch einen Vergleich der Ergebnisse der von uns bestimmten Tumormarker wollten wir feststellen, ob und bei welcher Tumorart der Einsatz eines oder mehrerer dieser Marker zusammen

für die präoperative Diagnostik sinnvoll sei, und welchen Stellenwert das Enzym Sialyltransferase im Vergleich mit "bewährten" Markern wie dem CEA und den Serumglykoproteinen einnimmt.

C.4.1. Vergleich der Markerergebnisse bei Normalpersonen

Zur Abgrenzung des physiologischen Schwankungsbereiches bei Normalpersonen - als Voraussetzung für eine Aussage über quantitative Unterschiede der einzelnen Marker bei Carcinompatienten und Normalpersonen - bestimmten wir SST, α_1 -Antitrypsin, α_2 -Makroglobulin, α_2 -HS-Glykoprotein, CEA, AFP und SP₁ bei einem Normalkollektiv. Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle (Tab. 17) zusammengestellt. Aufgrund negativer Vorergebnisse sind die Resultate der Bestimmung von SP₁ und AFP (siehe hierzu Kap. C.1. und C.2.) in dieser Übersicht nicht enthalten.

ERGEBNISSE DER MARKER BEI NORMALPERSONEN

Sialyltransferase	α_1 -Antitrypsin	α_2 -Makroglobulin	α_2 -HS-Glykoprotein	CEA
+ -	+ -	+ -	+ -	+ -
5 34 39	11 24 35	4 30 34	8 28 36	1 3 14
12,8% 87,2%	31,4% 68,6%	11,8% 88,2%	22,2% 77,8%	5,6% 16,7% 77,7%
$\bar{x} = 73,4$				
$= 25 (31,3\%)$				

Tabelle 17

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Anzahl der außerhalb des Normbereichs liegenden Serumkonzentrationen der einzelnen Marker bei dem vorliegenden Kontrollkollektiv für SST (12,8 %) und α_2 -Makroglobulin am niedrigsten war, für α_2 -HS-Glykoprotein und CEA (22,2 % und 22,3 %) gleich hoch und bei α_1 -Antitrypsin mit 31,4 % falsch positiven Ergebnissen am höchsten lag.

C.4.2. Vergleich der Markerergebnisse bei benignen Tumoren

In gleicher Weise wie bei Patientinnen mit Malignomen bestimmten wir bei Patientinnen mit benignen gynäkologischen Organ-Tumoren, die zur Operation eingewiesen wurden, die Tumormarker präoperativ im Serum. Für das CEA konnten nur 37 Einzelbestimmungen ausgewertet werden. Demgegenüber lagen für SST, α_1 -Antitrypsin, α_2 -Makroglobulin und α_2 -HS-Glykoprotein 78 Einzelbestimmungen zur Auswertung vor. Die Ergebnisse der einzelnen Markerbefunde wurden entsprechend der Lokalisation der gutartigen Tumoren geordnet und in der folgenden Tabelle (Tab. 18) zusammengestellt.

MARKERVERGLEICH BEI BENIGNEN TUMOREN

	Sialyltransferase		α_1 -Antitrypsin		α_2 -Makroglob.		α_2 -HS-Glykop.		CEA							
	+	-	+	-	+	-	+	-	≥ 5	2,5-5	$< 2,5$					
Mamma	11	31	42	15	27	42	12	30	42	2	40	42	1	1	10	12
		73,8%			64,3%			71,4%			95,2%				83,3%	
Ovar	2	5	7	2	5	7	3	4	7	1	6	7	-	2	2	4
Collum	1	2	3	1	2	3	1	2	3	-	3	3	-	-	2	2
Corpus	4	15	19	6	13	19	4	15	19	-	19	19	-	2	13	15
		78,9%			68,4%			78,9%							86,7%	
nicht klassi- fiziert	1	6	7	4	3	7	-	7	7	-	7	7	-	-	4	4
	19	59	78	28	50	78	20	58	78	3	75	78	1	5	31	37
		75,6%			64,1%			74,4%			96,2%				83,8%	

Tabelle 18

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß der Prozentsatz der falsch positiven Ergebnisse bei Patientinnen mit benignen Tumoren bei den untersuchten Markern zwischen 3,8 % (α_2 -HS-Glykoprotein) und 35,9 % (α_1 -Antitrypsin) schwankt.

Am höchsten lag der Prozentsatz der falsch positiven Ergebnisse bei α_1 -Antitrypsin (28 der 78 bestimmten Werte lagen außerhalb des Normbereichs).

SST und α_2 -Makroglobulin lagen mit einem Prozentsatz von 24,4 % (19 der 78 Untersuchungen) und 25,6 % (20 von 78 Bestimmungen) an falsch positiven Ergebnissen im mittleren Bereich.

Von den 78 Patientinnen mit gutartigen gynäkologischen Tumoren, bei denen α_2 -HS-Glykoprotein bestimmt wurde, zeigten nur 3 (3,8 %) eine außerhalb des Normbereichs liegende Konzentration. Nur bei 6 (16,2 %) der 37 untersuchten Patientinnen fanden wir eine erhöhte CEA-Konzentration im Plasma. Damit war der Prozentsatz an falsch positiven Ergebnissen bei diesen zwei Markern am niedrigsten.

C.4.3. Vergleich der Markerergebnisse bei entzündlichen Erkrankungen

Es ist bekannt, daß unspezifische Tumormarker gerade bei entzündlichen Erkrankungen außerhalb des jeweiligen Normbereiches liegen können. Leider ist das von uns untersuchte Kollektiv von Patientinnen mit Entzündungen sehr klein. Insgesamt wurden nur 11 Fälle untersucht.

Bei diesen entzündlichen Erkrankungen zeigte nur α_2 -HS-Glykoprotein keine falsch positiven Werte. SST lag in 4 der 11 und α_2 -Makroglobulin nur bei 1 der 11 untersuchten Patientinnen außerhalb des Normbereiches. 2 der 5 gemessenen CEA-Konzentrationen lagen zwischen 2,5 und 5 ng/ml, waren also erhöht.

Bei einer sehr vorsichtigen Wertung dieser Ergebnisse können wir schließen - soweit das bei der geringen Fallzahl überhaupt erlaubt ist -, daß SST, CEA und α_1 -Antitrypsin empfindlicher auf entzündliche Prozesse zu reagieren scheinen als α_2 -Makroglobulin und α_2 -HS-Glykoprotein.

MARKERVERGLEICH FÜR ENTZÜNDLICHE ERKRANKUNGEN

	Sialyltransferase		α_1 -Antitrypsin		α_2 -Makroglob.		α_2 -HS-Glykop.		CEA	
	+	-	+	-	+	-	+	-	>5	2,5-5 < 2,5
Mamma	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ovar	-	3	3	-	3	3	-	3	3	2
Collum	1	2	3	1	2	3	1	3	3	1
Corpus	1	-	1	-	1	1	-	1	1	-
nicht klassifiziert	2	2	4	2	2	4	-	4	4	1
	4	7	11	3	8	11	1	10	11	2
	36,4%		72,7%						60%	

Tabelle 19

C.4.4. Vergleich der Markerergebnisse bei Präcancerosen

Bei den insgesamt 23 Patientinnen mit Präcancerosen lag der Prozentsatz der richtig positiven Ergebnisse für α_2 -Makroglobulin mit 43,5 % (10 der 23 Bestimmungen) am höchsten.

Die Ansprechraten von SST und α_1 -Antitrypsin, deren Konzentrationen jeweils bei 6 (26,1 %) der 23 untersuchten Patientinnen außerhalb des Normbereichs lagen, waren gleich.

Alle drei durchgeführten CEA-Bestimmungen ergaben normale Werte unter 2,5 ng/ml.

MARKERVERGLEICH FÜR PRÄCANCEROSEN

	Sialyltransferase		α_1 -Antitrypsin		α_2 -Makroglob.		α_2 -HS-Glykop.		CEA							
	+	-	+	-	+	-	+	-	>5	2,5-5	<2,5					
Mamma	6	10	16	5	11	16	7	9	16	4	12	16	-	-	2	2
	37,5%			31,3%			43,8%			25%						
Ovar	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Collum	-	6	6	1	5	6	2	4	6	-	6	6	-	-	1	1
Corpus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
nicht klassi- fiziert	-	1	1	-	1	1	1	1	-	1	1	1	-	-	-	-
	6	17	23	6	17	23	10	13	23	4	19	23	-	-	3	3
	26,1%			26,1%			43,5%			17,4%						

Tabelle 20

C.4.5. Vergleich der Markerergebnisse bei Carcinomen

Zur Auswertung gelangten die Seren von 126 Patientinnen mit bösartigen gynäkologischen Erkrankungen. Alle Tumormarkerbestimmungen erfolgten präoperativ. Bei der Gegenüberstellung der Ansprechraten der einzelnen Marker ergaben sich für die verschiedenen Organtumoren folgende Ergebnisse:

C.4.5.1. Vergleich der Markerergebnisse bei Mammacarcinomen

Der Prozentsatz der richtig positiven Ergebnisse war für SST und α_1 -Antitrypsin mit 35,1 % gleich. Bei der Bestimmung des α_2 -Makroglobulins zeigten sich in 15 (26,3 %) der 57 Fälle richtig erniedrigte Konzentrationen im Serum. α_2 -HS-Glykoprotein zeigte die niedrigste Ansprechrate: Nur 4 (7 %) der 57 bestimmten Werte lagen außerhalb des Normbereiches. Bei der Messung des CEA fanden wir bei 5 (20,8 %) der 24 untersuchten Patientinnen Werte zwischen 2,5 und 5 ng/ml und bei 2 (8,3 %) Konzentrationen über 5 ng/ml. Damit lag die Ansprechrate des CEA bei einer Grenzwertannahme von 2,5 ng/ml insgesamt bei 29,1 %.

Sialyltransferase	α_2 -Antitrypsin		α_2 -Makroglobulin		α_2 -HS-Glykoprotein		CEA
	+	-	+	-	+	-	
20	37	57	15	42	57	53	5
35,1%			26,3%			7 %	20,8%
							70,9%
							24

Tabelle 21

C.4.5.2. Vergleich der Markerergebnisse bei Ovarialcarcinomen

Bei 9 der 18 Bestimmungen der SST bei Patientinnen mit Ovarialcarcinomen zeigten sich richtig positive Ergebnisse. α_1 -Antitrypsin lag bei 13 (72,2 %) der 18 Patientinnen außerhalb des Normbereiches.

Nur bei 7 (38,9 %) der 18 α_2 -Makroglobulinbestimmungen fanden wir pathologisch erniedrigte Konzentrationen im Serum.

Den niedrigsten Prozentsatz an richtig positiven Werten ergaben die 18 Bestimmungen des α_2 -HS-Glykoproteins: nur ein einziger Wert lag außerhalb des Normbereichs. 2 der 8 gemessenen CEA-Konzentrationen waren erhöht (zwischen 2,5 und 5 ng/ml).

Ovarialcarcinome

Sialyltransferase		α_1 -Antitrypsin	α_2 -Makroglobulin	α_2 -HS-Glykoprotein	CEA
+	-	+	-	+	>5
9	9	13	7	1	2,5-5
		72,2%	38,9%		<2,5
	18	5	11	17	2
		18	18	18	6
					8

Tabelle 22

C.4.5.3. Vergleich der Markerergebnisse bei Collumcarcinomen

Bei der Bestimmung der SST bei 32 Patientinnen mit Carcinomen des Collum uteri fanden sich bei 18 (56,3 %) erhöhte, d.h. richtig positive Ergebnisse. α_1 -Antitrypsin zeigte in den 32 Bestimmungen 15 (46,9 %) richtig positive Werte. 12 (37,5 %) von 32 α_1 -Makroglobulinbestimmungen erbrachten unterhalb des Normbereichs liegende Werte.

Die α_2 -HS-Glykoprotein-Konzentration war nur bei 2 (18,8 %) der 32 untersuchten Patientinnen pathologisch. Die CEA-Konzentration bestimmten wir nur bei 10 der Patientinnen mit Collumcarcinom. Dabei fanden wir einmal eine über 5 ng/ml und dreimal eine zwischen 2,5 und 5 ng/ml liegende Konzentration.

Sialyltransferase	α_1 -Antitrypsin	α_2 -Makroglobulin	α_2 -HS-Glykoprotein	CEA
+	-	+	-	>5
18	32	12	2	2,5-5
56,3%	46,9%	37,5%	18,8%	<2,5
				1
				3
				6
				10

C.4.5.4. Vergleich der Markerergebnisse bei Corpuscarcinomen

Eine simultane Tumormarkerbestimmung wurde bei 11 Patientinnen mit einem Corpuscarcinom durchgeführt.

SST war bei 6 Frauen (54,5 %) erhöht. α_1 -Antitrypsin und α_2 -Makroglobulin zeigten eine gleiche Ansprechrate: bei beiden lagen 3 (27,3 %) der 11 gemessenen Werte außerhalb des jeweiligen Normbereichs.

Die α_2 -HS-Glykoproteinkonzentration war sogar bei allen 11 Patientinnen normal. CEA wurde nur bei 3 Patientinnen bestimmt, von diesen war bei einer die CEA-Konzentration erhöht, und zwar zwischen 2,5 und 5 ng/ml.

Corpuscarcinome

Sialyltransferas	α_1 -Antitrypsin	α_2 -Makroglobulin	α_2 -HS-Glykoprotein	CEA
+	-	+	-	>5
6	3	8	11	2,5-5
54,5%	27,3%	27,3%	11	<2,5
				1
				2
				3

Tabelle 24

C.4.5.5. Vergleich der Markerergebnisse bei "sonstigen Carcinomen"

Unter "sonstige Carcinome" wurden Carcinome anderer Organlokalisationen (Vaginal-, Rectum-, Blasen- oder Vulvacarcinom) zusammengefaßt. Bei Patientinnen mit diesen Malignomen waren nur 2 der 5 gemessenen SST-Werte erhöht. α_1 -Antitrypsin und α_2 -Makroglobulin hatten auch hier - wie bei den Corpuscarcinomen - gleiche Ansprechraten: für beide Marker fanden wir bei 3 der 5 Patientinnen außerhalb der Norm liegende Werte. Die α_2 -HS-Glykoproteinkonzentration war im Serum der 5 Patientinnen normal. Nur bei 2 dieser Patientinnen bestimmten wir die CEA-Konzentration: sie war bei beiden normal.

Sonstige Carcinome

Sialyltransferase	α_1 -Antitrypsin	α_2 -Makroglobulin	α_2 -HS-Glykoprotein	CEA
+	-	+	-	>5
2	3	5	2	2,5-5
				<2,5
				2

Tabelle 25

C.4.5.6. Zusammenfassung des Vergleichs der Markerergebnisse bei Carcinomen

Fasst man die Resultate für die untersuchten Fälle mit Carcinomen zusammen, so ergibt sich für die SST eine Ansprechrate von 45,2 % (57 richtig positive Werte). Der Prozentsatz der richtig positiven Ergebnisse bei α_1 -Antitrypsin liegt mit 43,7 % (55 positive Werte) nur geringfügig unter dem der Sialyltransferase. α_2 -Makroglobulin mit einer Ansprechrate von 31,7 % (40 von 126 Bestimmungen ergaben richtig positive Ergebnisse) und CEA mit einem Prozentsatz von 28,6 %, entsprechend 14 Bestimmungen mit erhöhten Konzentrationen bei 49 Patientinnen, liegen dicht beieinander. Die Ansprechrate war am schlechtesten bei α_2 -HS-Glykoprotein, wo wir in 126 Bestimmungen nur 12 Mal, d.h. in 9,5 %, außerhalb der Norm liegende Werte fanden.

Obwohl die Ansprechraten für die Gesamtzahl aller Carcinome bei SST und α_1 -Antitrypsin fast gleich hoch waren, halten wir SST als Tumormarker für besser geeignet, insbesondere deshalb, weil der Prozentsatz der falsch positiven Ergebnisse bei α_1 -Antitrypsin außer bei den entzündlichen Erkrankungen immer wesentlich höher lag als bei SST.

C.4.5.7. Vergleich der Markerergebnisse bei Carcinomen in Bezug auf deren Histologie und Lokalisation

In Zusammenhang mit der Histologie der von uns untersuchten gynäkologischen Tumoren sind wir folgenden Fragen nachgegangen: Besteht ein Zusammenhang zwischen dem Tumortyp und der Ansprechrate des einzelnen Tumormarkers?

Nimmt die Ansprechrate des Tumormarkers mit einem zunehmenden Entdifferenzierungsgrad der Carcinome zu oder ab?

Dazu teilten wir die Carcinome einer Lokalisation entsprechend ihrer Histologie ein (siehe Kap. B.3.1.) und stellten die Ergebnisse der einzelnen Tumormarker gegenüber.

Wie bereits bei der Gegenüberstellung der histologischen Befunde und der Ergebnisse der Sialyltransferase-Bestimmungen, konnten wir bei der Verteilung der Markerbefunde für keinen Marker eine besonders hohe Ansprechrate für einen bestimmten histologischen Carcinomtyp feststellen, eine Aussage, die darüber hinaus noch durch die geringe Fallzahl in den einzelnen histologischen Klassen eingeengt ist. Wir sehen in den vorliegenden Ergebnissen für jeden Marker eine Ansprechrate in den einzelnen histologischen Gruppen, die proportional zu seinem Prozentsatz an positiven Ergebnissen bei der Gesamtzahl der Carcinome zu sein scheint. Ob sich der beim Collumcarcinom zu beobachtende Trend zu höheren Ansprechraten bei den unreifen Carcinomen ferner bestätigen läßt, ist durch Untersuchung größerer Kollektive abzuklären.

C.4.5.8. Vergleich der Markerergebnisse bei Carcinomen in Bezug auf die Tumorstadien

Wir stellten die von uns untersuchten Carcinome nach ihrer Lokalisation zusammen, klassifizierten sie entsprechend dem TNM-System und ordneten sie den vier Tumorstadien I - IV zu (siehe Kap. B.3.2.).

Wir errechneten die jeweiligen Mittelwerte für die Tumorstadien einer bestimmten Tumorart für die einzelnen Marker aus allen Tumormarker-Einzelbestimmungen in den Seren von Patientinnen, deren Carcinome wir einer bestimmten Lokalisation und einem der 4 Tumorstadien zuordnen konnten.

C.4.5.8.1. Sialyltransferase-Tumorstadien

Die Ergebnisse für SST wurden bereits im Kapitel C.3.3.3. beschrieben. Die Tabellen 13 - 16 verdeutlichen die gefundenen Resultate: Die aus den einzelnen Serum-Bestimmungen errechneten Mittelwerte zeigen eine von Tumorstadium I bis IV ansteigende Tendenz.

Die Mittelwerte, die aus den SST-Messungen bei Patientinnen mit Mammacarcinomen und bei Patientinnen mit Collumcarcinomen des Tumorstadiums I berechnet wurden, liegen mit 95,4 mU und 81,1 mU im oberen für SST ermittelten Normbereich.

Der (aus nur 4 Einzelbestimmungen) bei Patientinnen mit Mammacarcinomen des Stadiums II errechnete Mittelwert der SST liegt mit 67 mU tiefer als der aus den SST-Bestimmungen von Normalpersonen errechnete Wert (73,4 mU). Alle anderen errechneten SST-Mittelwerte befinden sich über der oberen für SST ermittelten Normgrenze und damit im positiven Bereich.

C.4.5.8.2. α_1 -Antitrypsin-Tumorstadien

Bei der Zuordnung der 36 Mammacarcinome, 10 Ovarialcarcinome, 28 Collumcarcinome und 11 Corpuscarcinome zu den unterschiedlichen Tumorstadien zeigte sich bei den jeweils errechneten Mittelwerten für α_1 -Antitrypsin kein eindeutig von Stadium I bis Stadium IV ansteigender Trend für die Serumkonzentrationen. Alle diese Mittelwerte lagen oberhalb des aus den Bestimmungen bei Normalpersonen errechneten Mittelwertes (261,8 mg/dl).

Die Schwankungsbreite der gemessenen α_1 -Antitrypsinwerte war am höchsten bei den Patientinnen mit Collumcarcinomen der Stadien II und III und mit Ovarialtumoren des Stadiums III, wie auch aus der einfachen Standardabweichung vom Mittelwert, die aus den folgenden Tabellen zu entnehmen ist, ersichtlich ist.

Der von uns aus allen α_1 -Antitrypsinbestimmungen in den Seren von Patientinnen mit gynäkologischen Carcinomen errechnete Mittelwert von 329,4 mg/dl liegt deutlich niedriger als die Mittelwerte, die von anderen Autoren vorher aus den α_1 -Antitrypsinbestimmungen bei Patienten mit colorectalen Carcinomen errechnet wurden. Die Autoren verwandten eine ähnliche Bestimmungsmethode wie wir, Wintzer und Uhlenbrock die gleiche. Bei letzteren liegt auch der Mittelwert für das Kontrollkollektiv deutlich höher als der unsere. Die einfache Standardabweichung von dem aus allen α_1 -Antitrypsinbestimmungen bei Patienten mit colorectalen Carcinomen errechneten Mittelwert ist bei Wintzer und Uhlenbrock fast doppelt so groß wie die von uns erhaltenen Standardabweichungen.

C.4.5.8.3. α_2 -Makroglobulin-Tumorstadien

Die aus den Bestimmungen des α_2 -Makroglobulins bei Patientinnen mit Mamma-, Ovarial-, Collum- und Corpuscarcinomen der Stadien I-IV errechneten Mittelwerte lagen bis auf eine Ausnahme im unteren Normbereich. Der Durchschnittswert in den Seren der Patientinnen mit Ovarialcarcinomen des Stadiums IV lag sogar tiefer als die untere Normgrenze und damit wesentlich niedriger als der aus den Bestimmungen bei Patientinnen mit Ovarialcarcinomen des Stadiums III errechnete α_2 -Makroglobulin-Mittelwert. Ein gegenläufiger Trend zeigte sich bei den Corpuscarcinomen. Dort lag die mittlere Konzentration des α_2 -Makroglobulins bei den Patientinnen mit Malignomen des Stadiums II höher als bei den Patientinnen mit Corpuscarcinomen des Stadiums I.

Die aus den Bestimmungen des α_2 -Makroglobulins bei Patientinnen mit Mammacarcinomen errechneten Mittelwerte fielen vom Tumorstadium I zum Stadium II um 19 mg/dl ab und stiegen für das Stadium III und IV wieder leicht an.

Die aus den Messungen bei Patientinnen mit Collumcarcinomen für die Tumorstadien I - IV errechneten Durchschnittskonzentrationen zeigten eine leicht ansteigende Tendenz vom Stadium I bis IV. So konnten wir für die einzelnen Mittelwerte des α_2 -Makroglobulins keinen einheitlichen Trend erkennen.

Alle von uns bei Patientinnen mit Malignomen bestimmten α_2 -Makroglobulin-Konzentrationen lagen im unteren Normbereich oder tiefer.

Der aus den Bestimmungen bei Normalpersonen errechnete Mittelwert lag mit 236,4 mg/dl deutlich höher als der aus allen Messungen bei Patientinnen mit Carcinomen erhaltenen α_2 -Makroglobulin-Mittelwert mit 197,7 mg/dl. Damit können wir nicht die Ergebnisse der Untersuchung von Bata et al. (5) bestätigen, die bei Patienten mit Bronchialcarcinomen erhöhte α_2 -Makroglobulinkonzentrationen fanden.

Bradley et al. (13), Wintzer und Uhlenbrock (91) kamen 1977 bzw. 1978 zu gleichen Ergebnissen. Im Serum von Patienten mit colorectalen Carcinomen war die α_2 -Makroglobulinkonzentration gegenüber der Konzentration im Blut von Normalpersonen vermindert (Tab. 31).

Dagegen fanden Snyder und Ashwell (71) im Jahre 1971 keine unterschiedliche Höhe in den α_2 -Makroglobulinkonzentrationen in den Seren von gesunden Kontrollpersonen und von Patienten mit colorectalen Carcinomen. Aber auch Tres und Munoz (82) fanden 1976 die α_2 -Makroglobulinkonzentration in den Seren von Patienten mit Leberzellcarcinomen und Patienten mit Lebermetastasen gegenüber einem Kontrollkollektiv stark erniedrigt.

Micksche und Kokron (54) stellten 1977 fest, daß bei Patienten mit Bronchialcarcinomen die α_2 -Makroglobulinkonzentrationen gegenüber denen eines Normalkollektivs deutlich herabgesetzt sind. Diese Verminderung des α_2 -Makroglobulins wird von anderen Autoren (52, 84) in Zusammenhang mit der Funktion des α_2 -Makroglobulins im Immunsystem gesehen.

C.4.5.8.4. α_2 -HS-Glykoprotein-Tumorstadien

α_2 -HS-Glykoprotein soll im Serum krebskranker Patienten erniedrigt sein (13). In unseren Untersuchungen fanden sich nur bei wenigen Patientinnen mit Collumcarcinomen pathologisch erniedrigte α_2 -HS-Glykoprotein-Konzentrationen. Die aus den Bestimmungen des α_2 -HS-Glykoproteins bei Patientinnen mit Collum- und Ovarialcarcinomen der Stadien I - IV errechneten Mittelwerte zeigten eine kontinuierlich von Stadium I bis IV fallende Tendenz. Bei den Patientinnen mit Mamma- und Corpuscarcinomen der verschiedenen Tumorstadien fand sich in den Seren eher eine ansteigende α_2 -HS-Glykoprotein-Konzentration bei den fortgeschrittenen Tumorstadien.

Zwar lag der von uns aus allen Bestimmungen des α_2 -HS-Glykoproteins bei Patientinnen mit Carcinomen errechnete Mittelwert mit 60,9 mg/dl unter dem aus den Bestimmungen bei weiblichen Normalpersonen errechneten Mittelwert, jedoch konnten wir das Ergebnis von Snyder und Ashwell (71) in unserer Untersuchung nicht bestätigen. Diese Autoren errechneten aus den α_2 -HS-Glykoprotein-Bestimmungen bei Patientinnen mit colorectalen Carcinomen einen Mittelwert von 38 mg/dl, während die aus den Bestimmungen bei Kontrollpersonen ermittelte Durchschnitts-Konzentration für α_2 -HS-Glykoprotein 56 mg/dl betrug. Unsere Untersuchungen stehen damit in Einklang mit Untersuchungen von Bradley et al. (13) und Wintzer und Uhlenbrock (91), die dieses Ergebnis ebenfalls nicht bestätigen konnten. Bei beiden Arbeitsgruppen lagen die α_2 -HS-Glykoprotein-Mittelwerte, die jeweils aus den Bestimmungen bei Kontrollpersonen und bei Patientinnen mit colorectalen Carcinomen errechnet wurden, im Normbereich. In der Studie von Wintzer und Uhlenbrock fanden sie sich sogar im oberen Normbereich.

C.4.6. Multiparametrische Datenanalyse

Nachdem wir Sensitivität und Spezifität für die einzelnen Tumormarker bei den unterschiedlichen Carcinomen dargestellt haben, gingen wir der Frage nach, ob bei einer simultanen Bestimmung mehrerer Marker mehr Patienten mit Carcinomen erfaßt werden können als durch die Bestimmung eines einzelnen Markers. Für diese Datenanalyse wurden in unserem Kollektiv nur die Marker ausgewählt, die die besten Raten an richtig positiven Befunden gezeigt haben: Sialyltransferase, α_1 -Antitrypsin und α_2 -Makroglobulin. Unberücksichtigt blieben einerseits wegen zu geringer präoperativer Ansprechraten die α_2 -HS-Glykoproteinbestimmungen, andererseits die CEA-Bestimmungen, da hier die Zahl unserer Meßwerte zu klein war.

C.4.6.1. Multiparametrische Datenanalyse: Carcinome

Wir erstellten eine 4-dimensionale Datenanalyse, in die die Dignität des Tumors, die Ansprechraten der Sialyltransferase und die positiven Ergebnisse von zusätzlicher, gleichzeitiger Bestimmung von α_1 -Antitrypsin und α_2 -Makroglobulin eingingen.

Die Ergebnisse dieser Analyse sind in der folgenden Tabelle dargestellt:

Carcinome

	α_2 -Mak						Gesamt		
	+			-					
	α_1 -Antitr.			α_1 -Antitr.			α_1 -Antitr.		
	+	-		+	-		+	-	
+	9	9	18	15	24	39	24	33	57
Sialyl.									
-	9	13	22	22	25	47	31	38	69
	18	22	40	37	49	86	55	71	126

Tabelle 32:

Multiparametrische Datenanalyse der Gesamtzahl der untersuchten Carcinome. Die eingekreisten Zahlen zeigen jeweils die durch die gleichzeitige Bestimmung eines der anderen Tumormarker zusätzlich erhaltenen richtig positiven Befunde.

In dem Quadrat findet sich die Zahl der richtig positiven SST-Befunde.

Die sowohl durch einen Kreis als auch durch ein Quadrat gekennzeichnete Zahl zeigt die Menge der Patientinnen mit Carcinomen, bei denen keiner der bestimmten Marker einen pathologischen Befund ergab.

Es zeigt sich, daß bei alleiniger Bestimmung der SST 57 der 126 Patientinnen ein für ein Carcinom sprechendes Ergebnis aufweisen. Durch die zusätzliche Bestimmung von α_1 -Antitrypsin, das bei der alleinigen Bestimmung bei 55 Patientinnen außerhalb des Normbereichs lag, konnten wir weitere 31 Patientinnen erfassen. Darüberhinaus konnten durch die Bestimmung von α_2 -Makroglobulin 13 Patientinnen erfaßt werden, die normale SST- und α_1 -Antitrypsinkonzentrationen im Serum hatten.

Insgesamt zeigten 101 (80,2 %) der 126 Carcinompatientinnen bei einer Simultanbestimmung dieser drei Marker präoperativ mindestens einen außerhalb der Norm liegenden Markerbefund. So kann bei 80,2 % der Patientinnen mit gynäkologischen Carcinomen eine unmittelbare postoperative Verlaufskontrolle mit Hilfe dieser drei Marker durchgeführt werden.

C.4.6.1.1. Multiparametrische Datenanalyse: Mammacarcinome

Die Bestimmung der Konzentration der SST im Serum von 57 Patientinnen mit Mammacarcinomen ergab in 20 Fällen ein richtig positives Ergebnis. Durch die gleichzeitige Bestimmung von α_1 -Antitrypsin erhöhte sich die Anzahl der richtig positiven Ergebnisse um 12 auf 32 ($\approx 56,1$ %). Bei der zusätzlichen α_2 -Makroglobulinbestimmung konnten wir bei 9 Patientinnen richtig positive Ergebnisse finden, bei denen sowohl SST als auch α_1 -Antitrypsin im Normbereich lagen. Durch die Kombination aller 3 Marker konnte somit bei 41 (71,9 %) der 57 Patientinnen präoperativ zumindest ein positiver Markerbefund nachgewiesen werden.

Mammacarcinome (n = 57)

	α_2 -Mak.						Gesamt		
	+			-					
	α_1 -Antitr.			α_1 -Antitr.			α_1 -Antitr.		
	+	-		+	-		+	-	
+	1	3	4	7	9	16	8	12	20
Sialyl.									
-	2	9	11	10	16	26	12	25	37
	3	12	15	17	25	42	20	37	57

Tabelle 33:

Multiparametrische Datenanalyse - Mammacarcinome.

Die eingekreisten Zahlen zeigen die durch die gleichzeitige Bestimmung eines der anderen Tumormarker zusätzlich erhaltenen richtig positiven Befunde.

In dem Quadrat findet sich die Zahl der richtig positiven SST-Befunde.

Die durch einen Kreis und ein Quadrat gekennzeichnete Zahl zeigt die Menge der Patientinnen mit Mammacarcinomen, bei denen keiner der bestimmten Tumormarker einen pathologischen Befund ergab.

C.4.6.1.2. Multiparametrische Datenanalyse: Ovarialcarcinome

SST war bei 9 (50 %) der 18 Patientinnen mit Ovarialcarcinomen erhöht. α_1 -Antitrypsin lag bei 13 dieser Patientinnen außerhalb des Normbereichs, darunter waren 7 Patientinnen, bei denen die Bestimmung der SST ein unauffälliges Ergebnis erbracht hatte. So fanden wir bei gleichzeitiger Bestimmung von SST und α_1 -Antitrypsin 16 (88,9 %) richtig positive Ergebnisse. α_2 -Makroglobulin, dessen Serumkonzentrationen bei 7 der 18 Patientinnen pathologisch waren, zeigten bei einer Patientin ein richtig positives Ergebnis an, bei der sowohl SST als auch α_1 -Antitrypsin im Normbereich lagen. Damit erhöhte sich die Zahl der Patientinnen bei denen mindestens einer der Tumormarker ein richtig positives Ergebnis brachte durch die gleichzeitige Bestimmung mehrerer Tumormarker auf 17 (94,4 %).

Ovarialcarcinome (n = 18)

	α_2 -Mak.						Gesamt		
	+			-					
	α_1 -Antitr.			α_1 -Antitr.			α_1 -Antitr.		
	+	-		+	-		+	-	
+	3	-	3	3	3	6	6	6	9
Sialyl.									
-	3	1	4	4	1	5	7	2	9
	6	1	7	7	4	11	13	5	18

Tabelle 34:

Multiparametrische Datenanalyse - Ovarialcarcinome.

Die durch ein Quadrat gekennzeichnete Zahl gibt die Zahl der richtig positiven Sialyltransferase-Befunde wieder. Die eingekreisten Zahlen zeigen die durch die gleichzeitige Bestimmung eines der anderen Tumormarker zusätzlich erhaltenen richtig positiven Ergebnisse. Die durch einen Kreis und durch ein Quadrat gekennzeichnete Zahl zeigt die Menge der Patientinnen mit Ovarialcarcinomen, bei denen keiner der bestimmten Marker einen pathologischen Befund ergab.

C.4.6.1.3. Multiparametrische Datenanalyse: Collumcarcinome

Wir bestimmten die SST, α_1 -Antitrypsin und α_2 -Makroglobulin im Serum von 32 Patientinnen mit Collumcarcinomen. SST war in 18 Fällen (56,3 %) erhöht. Durch die Bestimmung von α_1 -Antitrypsin fanden wir bei weiteren 8 Patientinnen, die normale SST-Konzentrationen im Serum hatten, richtig positive Ergebnisse. Die α_2 -Makroglobulin-Konzentration lag bei 3 Patientinnen außerhalb der Normbereiche, die weder erhöhte SST-noch pathologische α_1 -Antitrypsinwerte hatten. Dadurch erhöhte sich der Gesamtprozentsatz der richtig positiven Ergebnisse auf 90,6 % (29 von 32).

Collumcarcinome (n = 32)

	α_2 -Mak.						Gesamt		
	+			-					
	α_1 -Antitr.			α_1 -Antitr.			α_1 -Antitr.		
	+	-		+	-		+	-	
+	3	3	6	4	8	12	7	11	18
Sialyl									
-	3	3	6	5	3	8	8	6	14
	6	6	12	9	11	20	15	17	32

Tabelle 35:

Multiparametrische Datenanalyse - Collumcarcinome.

Die Zahl der richtig positiven SST-Befunde ist durch ein Quadrat gekennzeichnet. Die eingekreisten Zahlen zeigen die durch die gleichzeitige Bestimmung eines der anderen Tumormarker zusätzlich erhaltenen richtig positiven Befunde.

Die durch einen Kreis und durch ein Quadrat gekennzeichnete Zahl zeigt die Menge der Patientinnen mit Collumcarcinomen, bei denen keiner der bestimmten Marker einen richtig positiven Befund ergab.

C.4.6.1.4. Multiparametrische Datenanalyse: Corpuscarcinome

Bei 6 der 11 Patientinnen mit Corpuscarcinomen war die SST-Konzentration erhöht. Durch die zusätzliche Bestimmung von α_1 -Antitrypsin, das auch bei einer Patientin mit normaler SST-Konzentration im Serum ein richtig positives Ergebnis zeigte, erhöhte sich die Gesamt-Ansprechrates auf 7 von insgesamt 11 Fällen, was einem Prozentsatz von 63,6 % an richtig positiven Ergebnissen entspricht. Die zusätzliche Bestimmung des α_2 -Makroglobulins erbrachte bei den Patientinnen mit Corpuscarcinomen keine Erhöhung der präoperativen Ansprechrate.

Corpuscarcinome (n = 11)

	α_2 -Mak.						Gesamt α_1 -Antitr.		
	+			-					
	α_1 -Antitr.			α_1 -Antitr.			α_1 -Antitr.		
	+	-		+	-		+	-	
+	1	2	3	1	2	3	2	4	6
Sialyl.									
-	-	(-)	-	1	4	5	1	4	5
	1	2	3	2	6	8	3	8	11

Tabelle 36:

Multiparametrische Datenanalyse - Corpuscarcinome.

Die Zahl der richtig positiven SST-Ergebnisse ist durch ein Quadrat gekennzeichnet. Die eingekreisten Zahlen zeigen die durch die gleichzeitige Bestimmung eines der anderen Tumormarker zusätzlich erhaltenen richtig positiven Befunde. Die durch einen Kreis und durch ein Quadrat gekennzeichnete Zahl zeigt die Menge der Patientinnen mit Corpuscarcinomen, bei denen keiner der bestimmten Marker einen pathologischen Befund ergab.

C.4.6.1.5. Multiparametrische Datenanalyse: Sonstige Carcinome

Bei 5 Patientinnen mit Blasen-, Rectum-, Vulva- und Vaginalcarcinomen bestimmten wir SST und gleichzeitig α_1 -Antitrypsin sowie α_2 -Makroglobulin. Durch die zusätzliche Bestimmung von α_1 -Antitrypsin verdoppelte sich der Anteil der richtig positiven Ergebnisse. Die gleichzeitige Bestimmung von α_2 -Makroglobulin erbrachte wie bereits bei den Patientinnen mit Corpuscarcinomen keine weitere Steigerung der Ansprechrate, was offensichtlich in der geringen Fallzahl begründet liegt.

Sonstige Carcinome

	α_2 -Mak.						Gesamt		
	+			-					
	α_1 -Antitr.			α_1 -Antitr.			α_1 -Antitr.		
	+	-		+	-		+	-	
+	1	1	2	-	-	-	1	1	2
Sialyl.									
-	1	⊖	1	1	⊕	2	⊕	1	3
	2	1	3	1	1	2	3	2	5

Tabelle 37:

Multiparametrische Datenanalyse - Sonstige Carcinome.

In dem Quadrat findet sich die Zahl der richtig positiven SST-Befunde. Die eingekreisten Zahlen zeigen die durch die gleichzeitige Bestimmung eines der anderen Tumormarker zusätzlich erhaltenen richtig positiven Befunde.

Die sowohl durch einen Kreis als auch durch ein Quadrat gekennzeichnete Zahl zeigt die Menge der Patientinnen mit sonstigen Carcinomen, bei denen keiner der bestimmten Marker einen pathologischen Befund ergab.

Tabelle 38 zeigt zusammenfassend die durch die gleichzeitige Bestimmung von drei Tumormarkern in den Seren von Carcinompatientinnen erzielbare deutliche Steigerung des Prozentsatzes an richtig positiven Ergebnissen. Durch diese gleichzeitige Bestimmung von SST, α_1 -Antitrypsin und α_2 -Makroglobulin können fast doppelt so viele Patientinnen hinsichtlich des Erfolges ihrer Primärtherapie überwacht werden, als dies aufgrund der richtig positiven Befunde bei einer Einzelmarkerbestimmung zu erwarten wäre.

Carcinome

	Anzahl d.Pat., bei denen 3 Marker simultan bestimmt wurden	Anzahl d.Pat., die bei Bestimmung einer Markerkombination durch mind. einen der Marker erfaßt wurden	Beste Ansprechrate bei Einzelbestimmung von nur einem Marker
Mamma-Ca	57	41 (71,9%)	20 (35,1%) bei SST u. α_1 -Ant.
Ovarial-Ca	18	17 (94,4%)	13 (72,2%) bei α_1 -Ant.
Collum-Ca	32	29 (90,6%)	18 (56,3%) bei SST
Corpus-Ca	11	7 (63,6%)	6 (54,5%) bei SST
sonstige Ca	5	4 (80,0%)	3 (60,0%) bei α_1 -Ant. u. α_2
alle Ca	126	101 (80,2%)	57 (45,2%) bei SST

Tabelle 38

Diese sehr positiven Ergebnisse lassen den Schluß zu, daß eine Markerkombinationsbestimmung auch zur Tumordiagnostik evtl. eingesetzt werden könnte. Es muß jedoch berücksichtigt werden, daß durch die Simultanbestimmung von den genannten drei Markern im Serum von Patientinnen mit benignen Erkrankungen sich der Prozentsatz der falsch positiven Ergebnisse ebenfalls, allerdings nicht so deutlich wie bei den Patientinnen mit Carcinomen, erhöhte.

Eine Übersicht über diese Resultate zeigt die folgende Tabelle (Tabelle 39).

Benigne Tumoren

	Anzahl d.Pat., bei denen 3 Marker si- multan be- stimmt wurden	Falsch positive Ergebnisse bei der Simultanbe- stimmung von 3 Markern	Höchste Rate an falsch positiven Ergebnissen bei der Bestimmung von nur einem Marker
Mamma	42	26 (61,9%)	15 (35,7%) bei α_1 -Ant.
Ovar	7	5 (71,4%)	3 (42,9%) bei α_2 -Makr.
Collum	3	3	1 bei SST, α_1 -Ant. α_2 -Makr.
Corpus	19	9 (47,4%)	6 (31,6%) bei α_1 -Ant.
allge benignen	78	47 (60,3%)	28 (35,9%) bei α_1 -Ant.

Tabelle 39

Gleiches gilt auch für die Rate an falsch positiven Befunden bei Normalpersonen. Hier fand sich bei der alleinigen Bestimmung von α_1 -Antitrypsin mit 31,4 % der höchste Prozentsatz an falsch positiven Ergebnissen. Durch die zusätzliche und gleichzeitige Bestimmung von α_1 -Antitrypsin, α_2 -Makroglobulin und SST erhöhte sich dieser Anteil der falsch positiven Ergebnisse auf insgesamt 42,4 %.

C.4.7. Verlaufskontrollen bei malignen Erkrankungen

Nachdem wir im Vorhergehenden die präoperativen Ansprechraten der einzelnen Tumormarker festgestellt haben, untersuchten wir deren Verhalten postoperativ.

Der kürzeste Zeitraum zwischen der prä- und postoperativen Untersuchung betrug eine Woche, der längste 82 Wochen.

Bei einigen Patientinnen bestimmten wir die Tumormarker postoperativ mehrmals, jedoch höchstens 6 mal.

C.4.7.1. Verlaufskontrollen - maligne Erkrankungen

Die prä- und postoperativen Ergebnisse der Bestimmung des Enzyms SST bei Patientinnen mit Mamma-, Ovarial-, Collum- und Corpuscarcinomen sind in den Abbildungen 2 - 9 dargestellt.

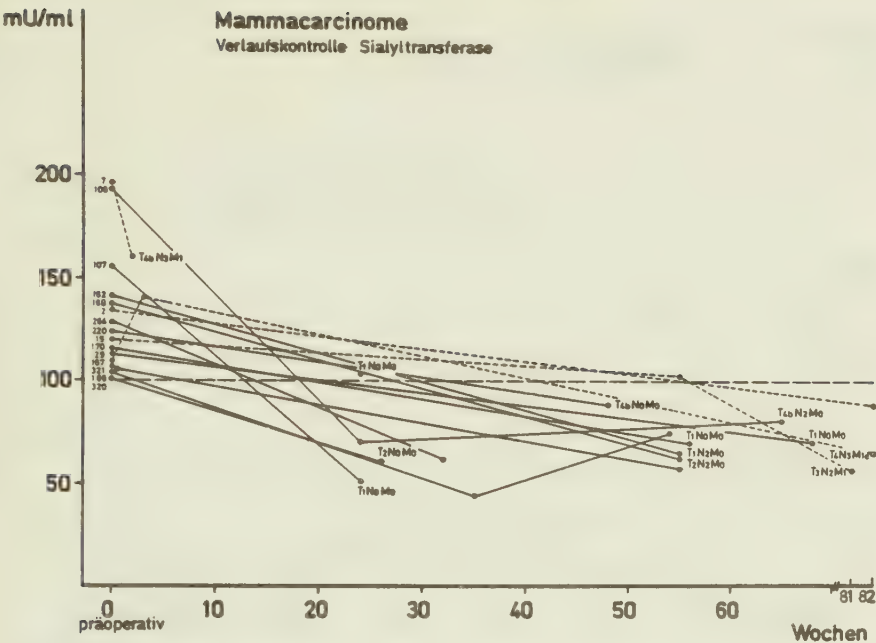


Abb. 2: Verlaufskontrolle der Serumspiegel der Sialyltransferase bei Patientinnen mit Mammacarcinomen.

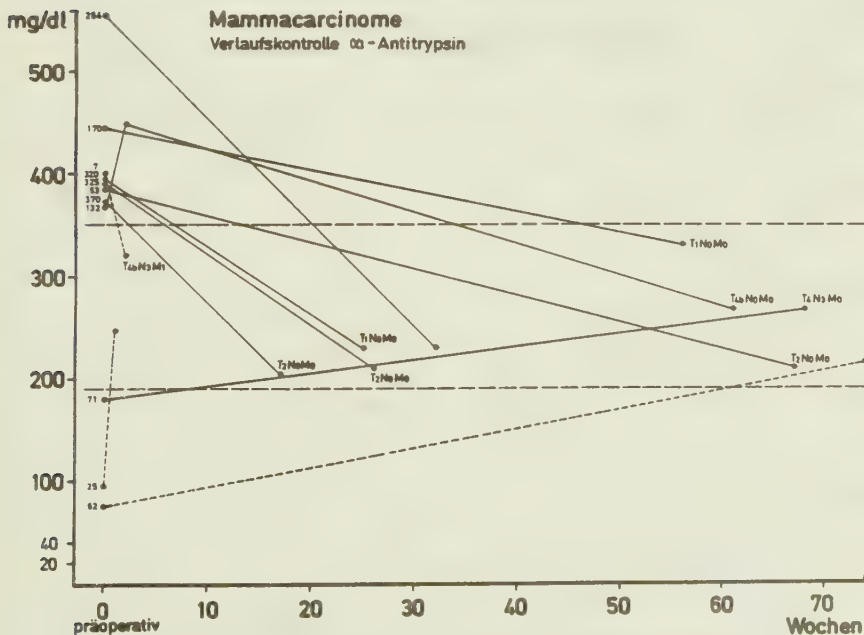


Abb. 3: Verlaufskontrolle der Serumspiegel des α_1 -Antitrypsin bei Patientinnen mit Mammacarcinomen.

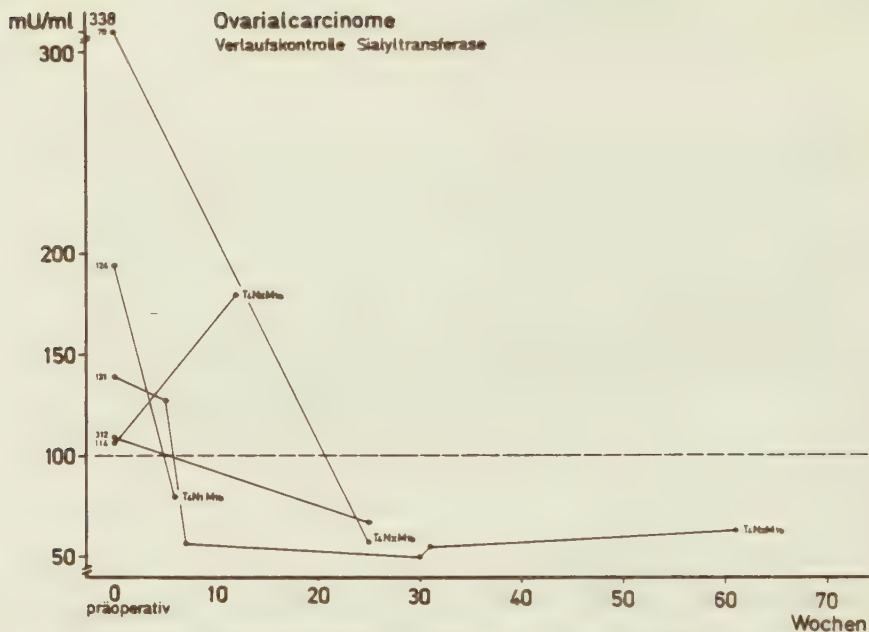


Abb. 4: Verlaufskontrolle der Serumspeigel der Sialyltransferase bei Patientinnen mit Ovarialcarcinomen.

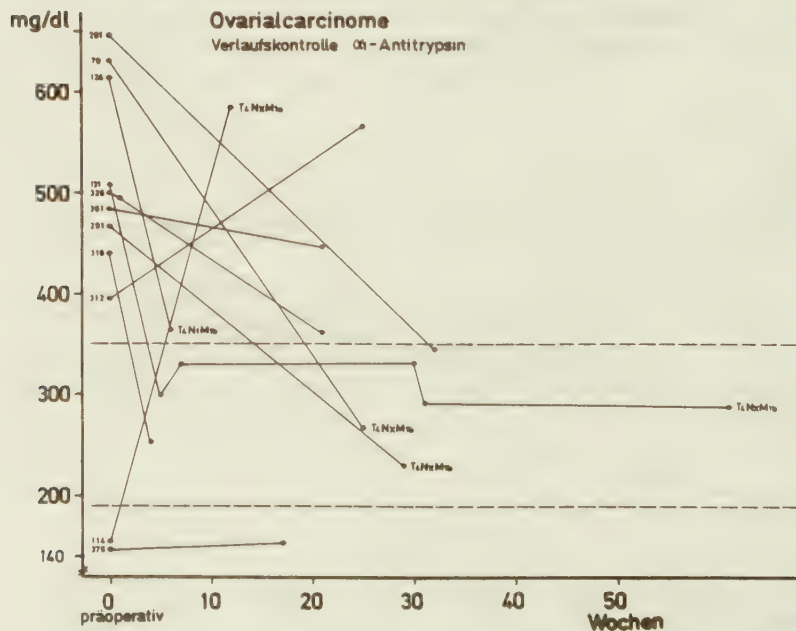


Abb. 5: Verlaufskontrolle der Serumspeigel des α_1 -Antitrypsin bei Patientinnen mit Ovarialcarcinomen.

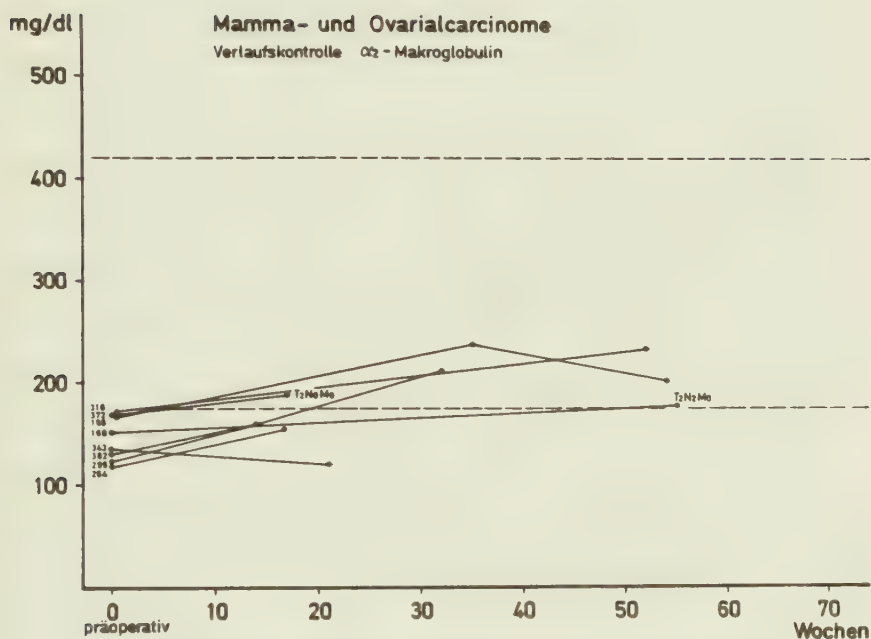


Abb. 6: Verlaufskontrolle der Serumspiegel des α_2 -Makroglobulin bei Patientinnen mit Mamma- und Ovarialcarcinomen.

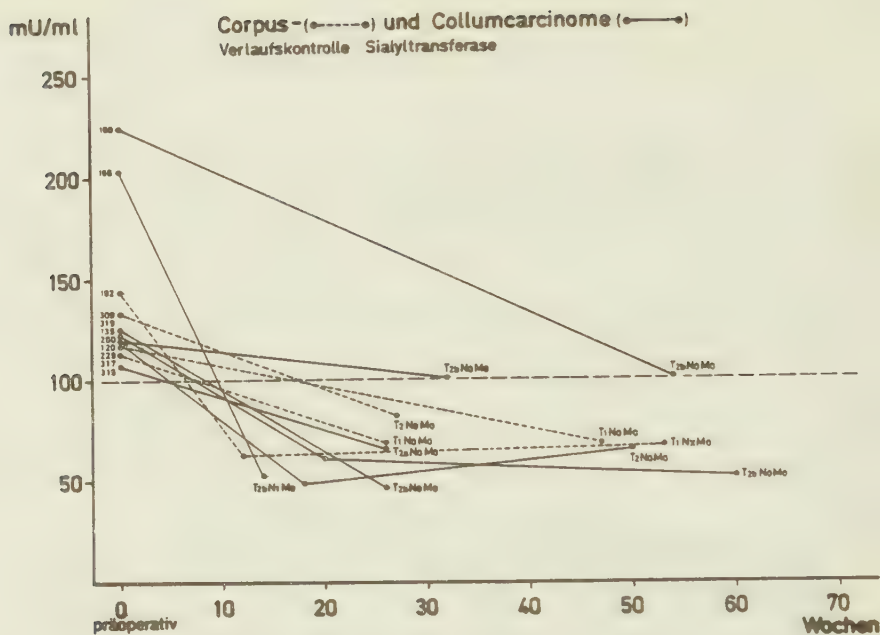


Abb. 7: Verlaufskontrolle der Serumspiegel der Sialyltransferase bei Patientinnen mit Corpus- und Collumcarcinomen.

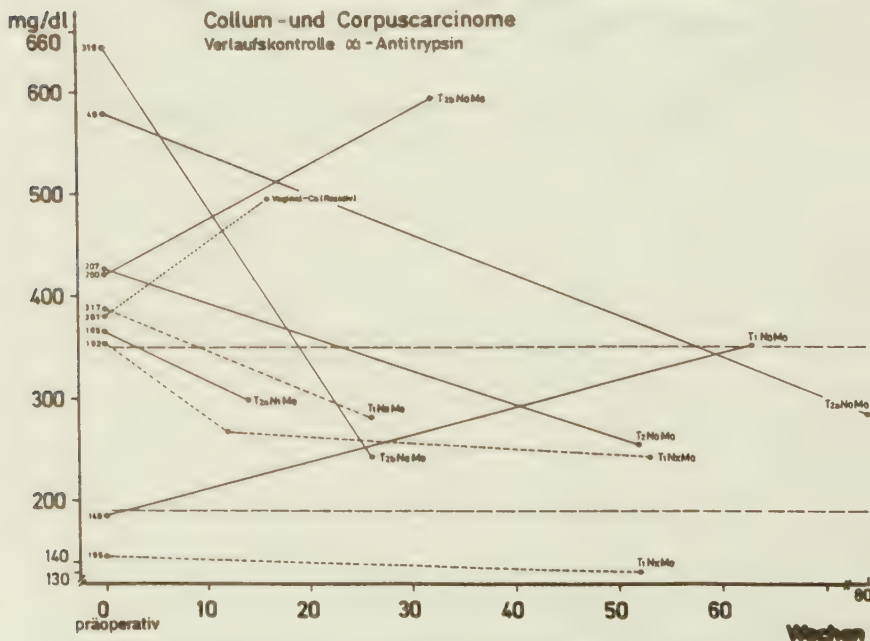


Abb. 8: Verlaufskontrolle der Serumspiegel des α_1 -Antitrypsin bei Patientinnen mit Collum- und Corpuscarcinomen.

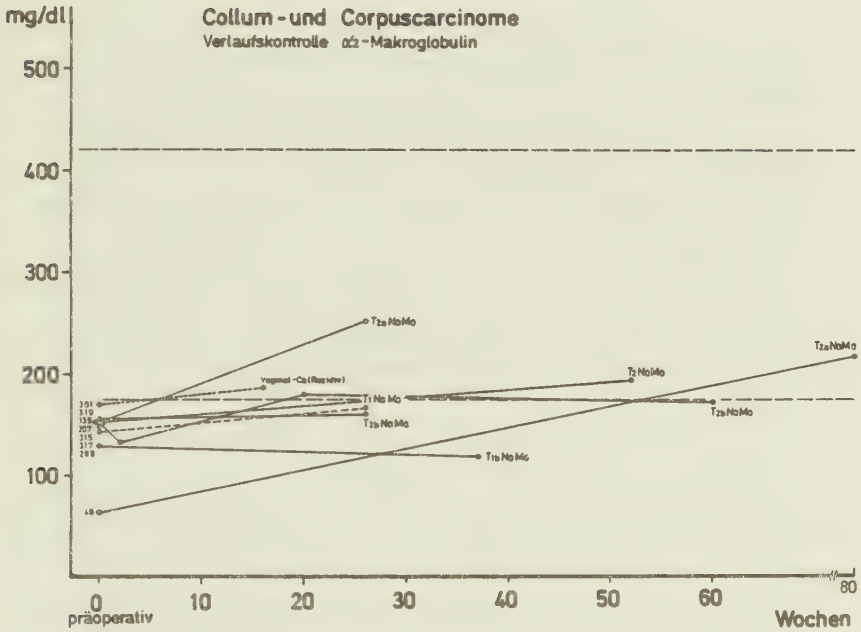


Abb. 9: Verlaufskontrolle der Serumspiegel des α_2 -Makroglobulin bei Patientinnen mit Collum- und Corpuscarcinomen.

Es zeigt sich, daß nach kurativer Primärtherapie (Operation, Radiatio) die Serumkonzentrationen der SST in den Normbereich abfallen. Die Patientin, deren SST-Serumkonzentrationen postoperativ keinen Abfall sondern einen Anstieg der Werte zeigten, wies klinisch den Verdacht auf eine Progredienz auf.

Die Verlaufsbestimmungen der SST bei 4 Patientinnen mit inoperablem Mammacarcinom, die cytostatisch behandelt wurden, ergab, wie aus Abbildung zu entnehmen, ebenfalls in den Normbereich abfallende Werte. Nur bei einer dieser Patientinnen stieg die SST-Konzentration bis 3 Wochen nach Behandlungsbeginn an, lag jedoch bei der Kontrolle nach 82 Wochen ebenfalls im Normbereich.

Die postoperativ gemessenen α_1 -Antitrypsinkonzentrationen kehrten - wie die SST-Konzentrationen - ebenfalls in den Normbereich zurück. Bei allen im Verlauf untersuchten Patientinnen mit Mammacarcinomen fanden wir postoperativ oder nach cytostatischer Therapie einen im Normbereich liegenden α_1 -Antitrypsinwert im Serum. Dabei zeigte sich, daß vor Therapiebeginn unterhalb des Normbereiches liegende Konzentrationen im Laufe der Behandlung ebenfalls in den Normbereich zurückkehrten. Das läßt bei sehr vorsichtiger Wertung der Ergebnisse den Schluß zu, daß nicht nur erhöhte, sondern auch erniedrigte α_1 -Antitrypsinkonzentrationen im Serum auf ein Carcinom hinweisen können.

Bei 2 Patientinnen (Nr. 114 mit Ovarial-Carcinom und Nr. 149 mit Collumcarcinom) fanden wir präoperativ erniedrigte und postoperativ erhöhte α_1 -Antitrypsinspiegel im Serum. Es handelt sich hier um Patientinnen, bei denen klinisch der Verdacht auf Progredienz des Malignoms bestand. Bei 2 Patientinnen blieben auch nach operativer kurativer Therapie die präoperativ erniedrigten α_1 -Antitrypsinkonzentrationen im Serum erniedrigt. Die Vermutung, daß in diesen beiden Fällen noch Tumorgewebe vorhanden sei und ein Rezidiv zu erwarten sei, konnte klinisch bislang nicht bestätigt werden.

Bei keiner der Patientinnen mit Carcinomen, bei denen wir präoperativ α_2 -Makroglobulin bestimmten, fanden wir nach der Primärtherapie einen über der oberen Normgrenze liegenden Wert. Postoperativ zeichnet sich klar ein ansteigender Trend zu innerhalb des Normbereiches liegenden Werten ab. Bei 3 Patientinnen (Nr. 268 mit Corpuscarcinom, Nr. 343 und 385 mit Mammacarcinom) fällt die α_2 -Makroglobulinkonzentration postoperativ geringfügig weiter ab. Bei der Patientin Nr. 135 mit Collumcarcinom fiel die α_2 -Makroglobulinkonzentration postoperativ zunächst weiter ab, stieg 20 Wochen nach Operation in den Normbereich und sank bis zur 60. Woche nach Operation auf einen unterhalb der Normgrenze liegenden Wert. Ein Rezidiv konnte jedoch bislang nicht gesichert werden.

Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse ist zu erkennen, daß sowohl die Konzentrationen von SST als auch die von α_1 -Antitrypsin und α_2 -Makroglobulin nach erfolgreicher Operation oder cytostatischer Therapie in den jeweiligen Normbereich zurückkehren. Postoperativ weiterhin außerhalb des jeweiligen Normbereiches liegende Werte sprechen für eine nicht ausreichend radikale Primärtherapie oder eine schnelle Progredienz des Tumorleidens. Erneute pathologische Befunde der Tumormarker deuten das Auftreten von Rezidiven an.

D. DISKUSSION

D.1. Allgemeine Zielsetzung

Eine große Anzahl von Antigenen, Hormonen, Enzymen, Schwangerschaftsproteinen, Glykoproteinen und Immunkomplexen wurden in den letzten Jahren hinsichtlich ihrer Wertigkeit als Tumormarker überprüft. Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel, die Bedeutung der von uns bestimmten Serumparameter als "Tumormarker" in der gynäkologischen Onkologie zu untersuchen. Außerdem sollte geprüft werden, ob die gleichzeitige Bestimmung mehrerer Marker die Aussagekraft erhöhen kann.

Durch wiederholte postoperative Bestimmung der "Marker" soll die Eignung der Marker als Kontrollparameter für den postoperativen Verlauf und zur Früherkennung des Rezidivs, bzw. der Progredienz des Tumorleidens geprüft werden.

D.2.1. Finden sich bei den hier untersuchten Markern ausreichende qualitative oder quantitative Unterschiede zwischen "normal, benigne oder maligne"?

Wir bestimmten die Marker in den Seren von gesunden weiblichen Kontrollpersonen, bei Patientinnen mit gutartigen und entzündlichen gynäkologischen Erkrankungen, bei Patientinnen mit Präcancerosen und mit gynäkologischen Carcinomen.

Für AFP konnten wir den zu fordernden quantitativen Unterschied in den Serumkonzentrationen bei den unterschiedlichen Patientenkollektiven nicht nachweisen. Bei den insgesamt 173 durchgeführten AFP-Bestimmungen lagen alle Ergebnisse im Normbereich. Stanhope et al. (76) fanden bei ihren Serum-AFP-Bestimmungen bei 58 Patientinnen mit epithelialen Malignomen des Eierstockes nur

in einem einzigen Fall eine leicht erhöhte AFP-Konzentration. Damit erscheint uns aufgrund der vorgelegten Ergebnisse die Bestimmung des AFP in der gynäkologischen Onkologie nur bei Vorliegen eines Dottersack-Tumors sinnvoll, denn nur für diese Tumoren fanden Palmer et al. (60) und Sell et al. (70) signifikante AFP-Konzentrationserhöhungen.

In keinem Fall unserer 135 Serumproben fanden sich meßbare SP_1 -Serumkonzentrationen. Ursache hierfür könnte sein, daß die von uns angewandte Bestimmungsmethode (radiale Immundiffusion nach Manconi (51)) nicht ausreichend sensibel ist. Dafür sprechen auch die Ergebnisse von Yoshioka et al. (95), die bei 90 Patientinnen mit Malignomen die SP_1 -Konzentration im Serum bestimmten. Als Bestimmungsmethode verwandten sie sowohl die Methode nach Ouchterlony (gleiches Nachweisprinzip wie die von uns durchgeführte Methode) als auch die Counter-Immunelektrophorese (CIEP). Mit der Methode nach Ouchterlony konnten sie in keinem Fall SP_1 im Serum nachweisen, während der SP_1 -Nachweis mit der Counter-Immunelektrophorese bei 34 (38 %) der 90 untersuchten Patientinnen gelang. 1980 konnten Inaba et al. (34) mit Hilfe der Enzym-Bridge Immunperoxidasetechnik im Gewebe von malignen Tumoren SP_1 nachweisen. Bei den 19 untersuchten Fällen von Brustkrebs war SP_1 in 10 Fällen positiv, ebenso in 8 der 10 Fälle von Magencarcinomen und 2 der 3 Lungenkrebse. Auch S.A.N. Johnson et al. (36) fanden bei einem Patienten mit malignem Hodenteratom SP_1 im Serum.

Da andere Autoren (95, 34) SP_1 im Serum von Patienten mit Carcinomen mit Hilfe anderer Methoden als der von uns angewandten (radiale Immundiffusion nach Manconi) nachweisen konnten, erscheint es sinnvoll, SP_1 im Serum von Patienten mit gynäkologischen Malignomen mit einer empfindlicheren Methode zu bestimmen.

Für α_2 -HS-Glykoprotein fanden wir keinen eindeutigen quantitativen

Unterschied zwischen der Höhe der Serumkonzentrationen bei Normalpersonen und Krebskranken. Der aus allen Einzelbestimmungen bei Tumorpatienten errechnete Mittelwert liegt zwar - wie auch in der Literatur beschrieben - tiefer als der aus den Einzelmessungen bei Normalpersonen errechnete Wert, entspricht aber genau dem von den Herstellern (Behringwerke) aus den Bestimmungen bei gesunden Erwachsenen berechneten Mittelwert (6), und liegt damit noch innerhalb des vom Hersteller für α_2 -HS-Glykoprotein angegebenen Normbereiches.

Der alleinigen Bestimmung von α_2 -HS-Glykoprotein scheint damit keine besondere Aussagekraft über das Vorliegen eines Tumors bzw. das Tumorgeschehen zuzukommen.

Für SST, α_1 -Antitrypsin und α_2 -Makroglobulin konnten wir einen ausreichend deutlichen quantitativen Unterschied zwischen der Höhe der jeweiligen Serumkonzentration bei Gesunden und Patientinnen zeigen. So liegt der aus allen Einzelbestimmungen bei Krebskranken ermittelte Mittelwert für SST mit 100,3 mU/ml um 1/3 des aus den Einzelmessungen bei einem Kontrollkollektiv errechneten Mittelwertes (73,4 mU/ml) höher. Allerdings ist die Streuung der einzelnen Meßergebnisse für SST im Kollektiv der Krebskranken mit 45,7 mU/ml fast doppelt so hoch wie beim Normalkollektiv (25 mU/ml).

D.2.2. Spezifität und Sensitivität der in dieser Untersuchung bestimmten Marker

Es stellt sich die Frage, ob die Kriterien Spezifität und Sensitivität (53) für das Enzym SST als Tumormarker erfüllt sind.

Aufgrund unserer Untersuchungen konnten wir die obere Normgrenze für SST bei 100 mU/ml festsetzen (siehe Kap. C.3.2.) und erhielten in 12,8 % der SST-Bestimmungen bei Normalpersonen falsch positive Ergebnisse, bei benignen Tumoren in 24,4 %, bei entzündlichen Er-

krankungen in 36,4 % und bei Präcancerosen in 26,1 %. Demgegenüber fanden wir bei 45,2 % der untersuchten Krebskranken erhöhte SST-Serumkonzentrationen; anders ausgedrückt, in 54,8 % falsch negative Ergebnisse.

Vergleichen wir den Prozentsatz an falsch positiven Ergebnissen der von uns bestimmten Tumormarker bei Normalpersonen untereinander, so zeigt sich, daß die Spezifität (möglichst geringer Prozentsatz an falsch positiven Ergebnissen bei Gesunden) der SST und des α_2 -Makroglobulin den anderen Tumormarkern deutlich überlegen ist.

Betrachten wir den Prozentsatz der richtig positiven Ergebnisse der SST im Vergleich zu den anderen Markern bei Krebskranken, erkennen wir, daß die Sensitivität (möglichst geringer Prozentsatz an falsch negativen Ergebnissen bei Kranken) bei SST und α_1 -Antitrypsin am höchsten ist. Da die Erhöhung der Sensitivität im Falle des α_1 -Antitrypsin jedoch auf Kosten der Spezifität geht, halten wir aufgrund der vorliegenden Ergebnisse das Enzym Sialyltransferase für den Serumparameter, der in unserer Untersuchungsreihe am ehesten die geforderten Kriterien für die Brauchbarkeit eines Tumormarkers erfüllt.

Ganzinger und al. (22, 23) fanden bei Patienten mit bösartigen Erkrankungen in 80 % erhöhte SST-Serumkonzentrationen. Diese hohe Sensitivität für SST konnten wir in der vorliegenden Untersuchung nicht bestätigen. Ursache dafür könnte sein, daß unsere Untersuchungen bei Patientinnen mit gynäkologischen Tumoren durchgeführt wurden, während das Untersuchungskollektiv von Ganzinger aus Patienten mit Carcinomen überwiegend anderer Organlokalisationen wie z.B. Colontumoren bestand.

D.2.3. Sind die Bestimmungsmethoden der in dieser Untersuchung bestimmten Tumormarker reproduzierbar und einfach?

Eine weitere Bedingung für einen brauchbaren Tumormarker ist, daß seine Bestimmungsmethode einfach und gut reproduzierbar ist (53). Dieses Kriterium wird von den bereits standardisierten Methoden für α_1 -Antitrypsin, α_2 -Makroglobulin, α_2 -HS-Glykoprotein, AFP und CEA erfüllt. Da die Bestimmung des SP_1 mittels M-Partigenplatten offensichtlich zu unsensibel ist, Yoshioka et al. (95) jedoch gute Ergebnisse bei der SP_1 -Bestimmung mittels Counter-Immunelektrophorese fanden, sollte letztere oder eine ähnlich sensible Methode angewandt werden. Die von uns eingesetzte Bestimmungsmethode für Sialyltransferase nach Ganzinger (21) ist im Handel zwar nicht als Kit erhältlich, die Bestimmung ist jedoch einfach durchzuführen, reproduzierbar und erfüllt damit diese Bedingungen für die Brauchbarkeit als Tumormarker.

Die von uns bestimmten Serumparameter scheinen die Kriterien eines brauchbaren Tumormarkers weitestgehend zu erfüllen. Darüberhinaus soll im folgenden dargestellt werden, welche dieser Marker den potentiellen Aufgaben eines Tumormarkers gerecht werden.

D.3. Welche der von uns bestimmten Marker erfüllen die potentiellen Aufgaben eines Tumormarkers?

Herbermann (31) postulierte die Erfüllung folgender Aufgaben durch die Tumormarker:

1. Krebserkennung
2. Hilfe bei der Diagnosestellung
3. Aussagefähigkeit zur Lokalisation des Tumors
4. Aussagen zur Prognose
5. Therapieüberwachung
6. Früherkennung von Rezidiven

Im folgenden nehmen wir zur Frage Stellung, ob und welcher der von uns bestimmten Serumparameter die oben genannten Aufgaben erfüllt:

D.3.1. Ermöglichen die Marker eine Hilfestellung bei der Tumordiagnose?

45,2 % der Krebskranken und 12,8 % der gesunden Kontrollpersonen zeigten in unserer Untersuchung eine erhöhte Serum-SST-Konzentration. Bei 24,4 % der Patientinnen mit benignen Tumoren, bei 36,4 % der Patientinnen mit einer entzündlichen Erkrankung und 26,1 % der Patientinnen mit Präcancerosen fanden wir erhöhte SST-Konzentrationen im Serum.

Ip und Dao (35) fanden bei 68 % der untersuchten Patientinnen mit primären Carcinomen der Mamma erhöhte Serumsialyltransferasekonzentrationen. Die Rate an falsch positiven Befunden lag bei den Patientinnen mit benignen Tumoren der Mamma bei 43 %.

Ganzinger et al. (22) verglichen 1976 die Aussagefähigkeit der Sialyltransferase bei der Diagnostik von Carcinomen verschiedener Lokalisation mit der des CEA. Dabei fand sich für Sialyltransferase ein Prozentsatz an richtig positiven Ergebnissen von 81,2 %, während dieser für CEA bei "nur" 41,2 % lag.

Anbetracht der Tatsache, daß die SST-Bestimmungen nur bei ca. der Hälfte der Krebskranken einen positiven Markerbefund erbrachten, die andere Hälfte dieser Patientinnen aber normale Serumsialyltransferasekonzentrationen aufwies, die SST-Konzentration bei jedem 8. Gesunden erhöht war und bei gutartigen Erkrankungen ebenfalls in 25 %, läßt die alleinige und einmalige Bestimmung von Sialyltransferase keinerlei Aussage über das Vorliegen einer Erkrankung oder deren Art zu. Damit ist die alleinige Bestimmung der

Sialyltransferase im Zusammenhang mit einem Massenscreening oder der Überwachung von Risikogruppen nicht sinnvoll. Wie die Ergebnisse zeigen, gilt dies auch für die anderen von uns bestimmten Tumormarker.

Peacock und Sheehy (61) fanden im Serum von an Krebs erkrankten Patienten in 60 % der Fälle eine erhöhte α_1 -Antitrypsin-Konzentration. α_1 -Antitrypsin war bei 31,4 % der Normalpersonen erhöht, also falsch positiv. Im Kollektiv der Patientinnen mit benignen Tumoren finden sich außer für α_2 -HS-Glykoprotein und CEA mehr falsch positive Markerbefunde als bei SST. Bei Patientinnen mit entzündlichen Erkrankungen konnten wir für SST mit 36,4 % und für CEA mit 40 % einen fast gleich hohen Prozentsatz an falsch positiven Ergebnissen messen.

Für alle anderen Marker fanden wir bei Patientinnen mit bösartigen Erkrankungen jedoch eine schlechtere Ansprechrate als bei SST.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß keiner der von uns bestimmten Marker als präoperative Einzelbestimmung zur Krebsfrüherkennung (Massenscreening und Überwachung von Risikogruppen) geeignet erscheint.

Eine Selektionierung zwischen Gesunden und Kranken sowie eine Differenzierung zwischen gutartiger und bösartiger Erkrankung - wie Herbermann für einen Tumormarker fordert (31) - ist also durch die alleinige und einmalige Bestimmung eines dieser Tumormarker nicht möglich.

D.3.2. Ermöglichen die Tumormarker eine Aussage über die Lokalisation des bösartigen Tumors?

Unsere eigenen Ergebnisse ergaben bei gynäkologischen Tumoren für SST schwankende Ansprechraten zwischen 35,1 % (bei Mammacarcinomen) und 56,3 % (bei Collumcarcinomen). Der Prozentsatz der richtig positiven Ergebnisse liegt für Carcinome des Ovars, des Collum uteri und des Corpus uteri mit 50 %, 56,3 % und 54,5 % dicht beieinander, so daß eine besonders hohe Ansprechrate für eine bestimmte Tumorlokalisation nicht vorliegt.

Ähnliche Ergebnisse fanden wir bei α_2 -Makroglobulin, α_2 -HS-Glykoprotein und CEA. Die α_1 -Antitrypsin-Bestimmung ergab einen besonders hohen Prozentsatz mit 72,2 % richtig positiven Ergebnissen bei Patienten mit Carcinomen des Ovars. Die Ansprechraten des α_1 -Antitrypsin bei Patienten mit Carcinomen der Mamma, des Collum und des Corpus uteri schwanken zwischen 46,9 % (Collum) und 27,3 % (Corpus).

Aufgrund dieser Ergebnisse zeigt sich, daß durch die in dieser Untersuchung bestimmten Tumormarker kein Hinweis auf die Lokalisation eines vorliegenden bösartigen Tumors gegeben werden kann.

So konnte auch Ganzinger (22, 23) Erhöhungen der SST-Konzentrationen bei akuten und chronische Leukämien, Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen, Sarkomen, Oesophagus-, Magen-, Pankreas-, Bronchial- und Collumcarcinomen, bei gynäkologischen Carcinomen und anderen Carcinomen nachweisen. Ebenso gelang Schwartz (74, 75) sowie Kessel und Allen (37, 38) der Nachweis erhöhter SST-Konzentrationen im Serum von Patienten mit Carcinomen unterschiedlichster Lokalisationen.

Für die anderen Marker gilt in Übereinstimmung mit anderen Autoren das ubiquitäre Vorkommen dieser Marker bei einer Vielzahl von bösartigen Neubildungen (12, 13, 29, 32, 19, 49, 60, 54, 71, 82, 87, 30, 61).

D.3.3. Ermöglichen die Tumormarker eine Aussage über den histologischen Typ eines Tumors und zur Prognose?

Eine besonders hohe Ansprechrate eines der von uns untersuchten Marker für einen bestimmten histologischen Typ eines Carcinoms konnte in unserem Kollektiv nicht nachgewiesen werden.

Die jeweiligen Prozentsätze an richtig positiven Ergebnissen bei den verschiedenen histologischen Typen einer bestimmten Carcinomlokalisation entsprechen den für diese Carcinomlokalisation ermittelten Ansprechraten des jeweiligen Tumormarkers. Damit scheint zwischen der Konzentration des Tumormarkers im Serum und der histologischen Struktur des Tumors keine Korrelation zu bestehen.

Eine eindeutige Beantwortung der Frage, inwieweit das Auftreten und die Höhe des jeweiligen Tumormarkers Aussagen zur Prognose der Primärerkrankung ermöglicht, ist anhand unseres Krankengutes mit der relativ kurzen Beobachtungszeit nicht möglich.

D.3.4. Ermöglichen die Marker eine Aussage über die Tumormasse?

Für das Enzym Sialyltransferase fand sich mit zunehmender Tumormasse eine ansteigende Serumkonzentration.

Dieser Trend zeigte sich bei allen von uns untersuchten Carcinomen unterschiedlicher Lokalisation.

Diese Beobachtung wurde auch in einer vorhergehenden Untersuchung beschrieben (42, 43).

Ein ähnlicher, jedoch wenig ausgeprägter Trend scheint auch für α_1 -Antitrypsin nachweisbar. Andeutungsweise zeigte sich dieser Trend für α_2 -HS-Glykoprotein bei Patientinnen mit Malignomen des Ovars und des Collum uteri, wo mit zunehmender Tumormasse die α_2 -HS-Glykoproteinkonzentrationen im Serum abnehmen. Allerdings fanden sich im Gegensatz dazu bei den Patientenkollektiven mit

Mamma- und Corpuscarcinomen mit Fortschreiten der Tumorausdehnung steigende α_2 -HS-Glykoproteinkonzentrationen.

Aufgrund unserer Untersuchungsergebnisse halten wir einen Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration des α_2 -HS-Glykoprotein und der Tumormasse für nicht gegeben.

Für α_2 -Makroglobulin konnte in dieser Untersuchung kein Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration und der Tumormasse gefunden werden. Die aus den Einzelbestimmungen bei Patientinnen mit Carcinomen der verschiedenen Tumorstadien errechneten Mittelwerte für α_2 -Makroglobulin liegen so dicht beieinander, daß ein Trend nicht erkennbar ist.

Jedoch kann für eine Beziehung zwischen der Höhe der Serumkonzentration des jeweiligen Tumormarkers und der Tumormasse auch die Tatsache sprechen, daß bei Patientinnen mit Malignomen, bei denen präoperativ richtig positive Markerbefunde gemessen werden konnten, postoperativ, d.h. nach Entfernen der Tumormasse, die Markerkonzentrationen in den Normbereich zurückkehrten.

Unsere Ergebnisse lassen den Schluß zu, daß zumindest für SST und α_1 -Antitrypsin eine direkte Beziehung zwischen der gemessenen Serumkonzentration des Tumormarkers und der Tumormasse zu bestehen scheint. Eine eindeutige Beantwortung der Frage, inwieweit das Auftreten und die Höhe des Tumormarkers mit der Prognose der Primärerkrankung korreliert, ist anhand unseres Krankengutes und bei der relativ kurzen Beobachtungszeit nicht möglich.

D.3.5. Ermöglichen die Tumormarker die Therapieüberwachung und die Früherkennung von Rezidiven und Metastasen?

Bei 67 Patientinnen mit malignen Tumoren bestimmten wir postoperativ die Tumormarker nach einem Zeitraum von kürzestens einer Woche und längstens 82 Wochen. Zusätzlich ermittelten wir bei 15 Patientinnen, die cytostatisch behandelt wurden, die Serumkonzentrationen der Tumormarker im weiteren Krankheitsverlauf. Bei Patientinnen mit präoperativ positiven Markerbefunden kehrten die Markerkonzentrationen postoperativ überwiegend in den jeweiligen Normbereich zurück. Auch klinisch fanden sich bei diesen Patientinnen keinerlei Hinweise für das Vorliegen eines Rezidivs oder einer Progredienz des Tumorleidens. Im Gegensatz dazu zeigten sich bei den Patientinnen, bei denen wir postoperativ positive Markerbefunde oder einen Wiederanstieg der Markerkonzentration fanden, klinisch- radiologische Untersuchungsergebnisse, die auf das Vorliegen eines Rezidivs hinwiesen.

Damit stimmen unsere Untersuchungen mit denen von Dao, Ip et al. (13) überein. Diese Autoren konnten in Untersuchungen von 135 Patientinnen mit bösartigen Tumoren der Mamma präoperativ und radikaler operativer Entfernung des Malignoms einen Abfall der SST-Konzentration innerhalb von 14 Tagen nachweisen. Sie bestimmten SST bei dem gleichen Patientenkollektiv während der nachfolgenden cytostatischen, Hormon- oder Strahlentherapie. Bei 8 dieser Patientinnen stieg die SST-Konzentration im weiteren Krankheitsverlauf wieder an. Der zunächst sich nur auf den Markerbefund stützende Verdacht, daß bei diesen Patientinnen eine Metastasierung und/oder ein Rezidiv vorläge, wurde durchschnittlich 10 Monate später durch die klinischen Parameter bestätigt. Auch Ganzinger (22, 23) stellte fest, daß Patientinnen ohne nachweisbare Metastasen im Anschluß an eine chirurgische oder strahlentherapeutische Behandlung deutlich niedrigere SST-Konzentrationen im Serum hatten als solche, die manifest erkrankt waren.

Die besondere Eignung des Enzyms SST für die Therapieüberwachung und Früherkennung von Rezidiven wird auch in Arbeiten anderer Autoren bestätigt (30, 35, 37, 38, 47).

In der Verlaufskontrolle neoplastischer Erkrankungen erweist sich auch die Bestimmung der Serumglykoproteine als sinnvoll. Wintzer et al. (90, 91) stellten fest, daß Titererhöhungen der Akute-Phase-Proteine Rezidive ankündigen, sofern andere zusätzlich auftretende akut entzündliche Erkrankungen ausgeschlossen sind. Lai und Fujiwara (46) bestimmten α_1 -Antitrypsin bei Patientinnen mit Carcinomen der Cervix uteri vor und während der Strahlentherapie. Sie fanden bei Patientinnen, bei denen die Strahlentherapie zu einem deutlichen Rückgang des Malignomes führte, im Normbereich liegende α_1 -Antitrypsinserumkonzentrationen, während bei einer Progredienz des Tumorleidens die α_1 -Antitrypsinkonzentration unverändert hoch blieb oder sogar anstieg. Coombes und Mitarbeiter (17) bestimmten 1977 α_1 -Antitrypsin in den Seren von Patientinnen mit Malignomen der Mamma. Dabei ließ sich vor allem bei Progredienz des Tumorleidens, besonders bei Patienten mit Lungenmetastasen, nicht jedoch bei Patienten mit Knochenmetastasen, eine stark erhöhte α_1 -Antitrypsinkonzentration im Serum messen. Gleiche Beobachtungen bezüglich der Bedeutung des α_1 -Antitrypsin in der Therapieüberwachung maligner Tumoren wird auch von anderen Autoren bestätigt (13, 27, 71).

Ward et al. (87) kamen in ihren Untersuchungen zu dem Schluß, daß einmalige Bestimmungen von Serumglykoproteinen nach chirurgischen Maßnahmen bei Patientinnen mit Malignomen (in diesem Falle colorectale Carcinome) nur wenig sinnvoll seien, sondern nur mehrmalige Bestimmungen im Krankheitsverlauf eine Aussage zuließen.

Van Nagell et al. (56), Tormey et al. (80, 81), Haagensen et al. (28), Myers et al. (55) beschrieben die klinische Bedeutung der CEA-Bestimmung für die Diagnostik und Therapieüberwachung von gynä-

kologischen Tumoren und das Mammacarcinom. Sie fanden eine enge Korrelation zwischen der Höhe der CEA-Konzentration und der Tumorausdehnung (63). Nach radikaler operativer Entfernung des Tumors sanken die CEA-Spiegel unter die Norm ab, um bei Rezidiv- oder Metastasenentwicklung frühzeitig wieder anzusteigen. Lagen zum Zeitpunkt der Primärtherapie bereits Metastasen vor oder konnte der Tumor nicht vollständig entfernt werden, fiel der CEA-Spiegel nach der Primärbehandlung nicht in den Normbereich zurück.

5 von 51 Patientinnen mit Carcinomen, die präoperativ niedrige Markerbefunde aufwiesen, zeigten bei Verlaufsuntersuchungen postoperativ erhöhte SST-Konzentrationen.

Bei diesen Patientinnen, bei denen das Vorliegen eines bösartigen Tumors primär, d.h. präoperativ, nicht mit pathologischen Markerbefunden einherging, wir aber postoperativ außerhalb des jeweiligen Normbereiches liegende Markerkonzentrationen fanden, ergeben sich generell als Ursache für diesen Markeranstieg folgende 3 Möglichkeiten:

1. Ein zweites vom ersten Carcinom unabhängiges Malignom ist neu aufgetreten.
2. Neu aufgetretene Markerproduktion durch das bekannte Carcinom (Rezidiv, Progredienz).
3. Markeranstieg im Rahmen einer sich entwickelnden entzündlichen oder benignen Erkrankung.

Damit scheinen die postoperativen Bestimmungen der Marker im Rahmen einer Verlaufskontrolle bei Patientinnen, bei denen diese Marker präoperativ trotz histologisch gesicherten Vorliegens eines Carcinoms im Normbereich lagen, schwer zu beurteilen zu sein. Da jedoch Markerpositivität im Serum und im Tumorgewebe nicht unbedingt korrelieren (85, 94), muß in weiteren Untersuchungen geklärt werden, ob nicht auch diese Verlaufsbeobachtungen zur Rezidivfrüherkennung herangezogen werden können.

Als optimaler Kontrollparameter für die Effektivität der Primärtherapie und zur Früherkennung eines Rezidivs eignen sich jedoch die Tumormarker, die präoperativ bzw. vor Therapiebeginn bereits außerhalb des Normbereichs liegen und deren Sensitivität in Bezug auf den vorliegenden Tumor erwiesen ist.

Aufgrund unserer Untersuchungsergebnisse halten wir die Bestimmung von SST, α_1 -Antitrypsin und α_2 -Makroglobulin für die postoperative Therapieüberwachung primär für geeignet. Die Ergebnisse der α_2 -HS-Glykoproteinbestimmungen sind dagegen in diesem Sinne insgesamt unbefriedigend.

Die geringe Zahl der von uns im postoperativen Verlauf kontrollierten Patientinnen läßt jedoch noch keine definitive Aussage über die praktische Bedeutung der SST, des α_1 -Antitrypsin und des α_2 -Makroglobulin bei der Verlaufskontrolle bzw. Therapieüberwachung zu.

D.3.6. Welche Vorteile bringt die gleichzeitige Bestimmung mehrerer Marker bei derselben Patientin?

Bestimmten wir gleichzeitig mehrere Tumormarker (SST, α_1 -Antitrypsin und α_2 -Makroglobulin) bei den krebserkrankten Patientinnen mit Tumoren der verschiedenen Lokalisationen, so steigerte sich die Gesamtansprechrate der Marker wesentlich.

Insgesamt konnten wir durch die gleichzeitige Bestimmung von diesen 3 Markern bei 41 (71,9 %) der 57 Patientinnen mit Mammacarcinom einen richtig positiven Markerbefund erheben; während bei der Bestimmung eines einzigen Markers in diesem Patientenkollektiv "nur" bestenfalls bei 20 Patientinnen (35,1 %) ein präoperativ positiver Markerbefund nachgewiesen wurde.

Eine ähnliche Steigerung der Gesamtansprechrate durch die simultane Bestimmung mehrerer Marker erhielten wir auch bei Patientenkollektiven mit Carcinomen des Ovars, des Collum uteri, des Uterus und der anderen Organe ("sonstige Carcinome").

Durchschnittlich erhöhte sich der Prozentsatz der richtig positiven Markerergebnisse durch die simultane Bestimmung mehrerer Tumormarker um ca. 25 %.

Allerdings erhöhte sich durch die gleichzeitige Bestimmung der 3 Marker auch der Prozentsatz der (hier) falsch positiven Ergebnisse bei Normalpersonen, den Patientinnen mit benignen Tumoren und mit entzündlichen Erkrankungen. Jedoch lag bei diesen Kollektiven die Steigerung des Prozentsatzes an falsch positiven Ergebnissen deutlich niedriger als bei dem Kollektiv der Krebskranken die Erhöhung des Prozentsatzes an richtig positiven Ergebnissen.

D.4. Schlußfolgerungen

Unsere Untersuchungsergebnisse lassen den Schluß zu, daß mit der Bestimmung der Tumormarker eine Primärdiagnose der Tumorerkrankung nicht möglich ist.

Unsere Ergebnisse betrachtend, kommen wir zusammenfassend zu dem Schluß, daß es sinnvoll ist, bei jeder Patientin mit einem Carcinom präoperativ die Sialyltransferasekonzentration, die α_1 -Antitrypsin- und α_2 -Makroglobulinkonzentration im Serum zu bestimmen. Hierdurch ergibt sich dann die Möglichkeit, ungefähr 80 % der Patienten mit histologisch gesicherten Carcinomen bereits hinsichtlich des Erfolges der Primärtherapie zu überwachen. Die Marker, die präoperativ erhöhte Werte aufweisen, sollten postoperativ und/oder während der Therapie in Zeitabständen von 3 Monaten regelmäßig kontrolliert werden (Risikogruppen in kürzeren Abständen!).

Liegen die Konzentrationen dieser Tumormarker außerhalb ihres jeweiligen Normbereiches bei einer dieser Verlaufskontrollen, müssen die klinischen und radiologischen Kontrollen intensiviert werden, um das Vorliegen eines Rezidives oder einer Metastasenbildung auszuschließen bzw. nachzuweisen.

Somit stellt ein wieder pathologisch werdender Markerbefund eine erste Warnung dar, die entsprechende Patientin mit den Methoden der Klinik engmaschiger zu überwachen, die Diagnostik des Rezidives und der Metastasierung zu beschleunigen und die Patientin frühzeitiger einer Folgetherapie zuzuführen.

Im Hinblick auf den jetzigen Stand der Untersuchungen erscheint es uns verfrüht zu empfehlen, bei einem Wiederanstieg des Markers sofort einen radikalen Therapieschritt zu beginnen, ohne das Rezidiv klinisch nachgewiesen zu haben.

E. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde die Bedeutung des Enzyms Sialyltransferase als Tumormarker im Vergleich zu anderen Tumormarkern (α_1 -Antitrypsin, α_2 -Makroglobulin, α_2 -HS-Glykoprotein, SP₁, CEA) untersucht.

Im einzelnen konnten folgende Ergebnisse ermittelt werden:

1. Die Spezifität (d.h. ein möglichst geringer Prozentsatz an falsch positiven Ergebnissen bei Gesunden) des Enzyms SST ist im Vergleich zu der der anderen Marker relativ hoch. Nur α_2 -Makroglobulin ist ähnlich spezifisch. Ebenso ist die Sensitivität (d.h. ein möglichst geringer Prozentsatz an falsch negativen Befunden bei Kranken) der SST hoch. Sie wird nur von der des α_1 -Antitrypsin übertroffen, jedoch hier auf Kosten der Spezifität.
2. Eine Selektionierung zwischen Gesunden und Kranken sowie eine Differenzierung zwischen gutartiger und bösartiger Erkrankung (Diagnose) ist durch die alleinige Bestimmung eines der von uns untersuchten Tumormarker nicht möglich. Damit ist die Sialyltransferasebestimmung im Zusammenhang mit einem Massenscreening oder der Überwachung von Risikogruppen nicht sinnvoll. Dies gilt auch für die anderen von uns bestimmten Tumormarker.
3. Für keinen der von uns bestimmten Marker fanden wir eine besonders hohe Ansprechrate bei einer bestimmten Tumoralokalisation oder Histologie. Die von uns untersuchten Tumormarker geben keinen Hinweis auf die Lokalisation und den histologischen Typ eines Carcinoms.
4. Eine Aussage zur Prognose scheint mit Hilfe der Markerbefunde nicht möglich. Allerdings zeigten die Serumkonzentrationen der Sialyltransferase und des α_1 -Antitrypsin eine proportional

mit größerer Tumormasse ansteigende Tendenz. Da die Prognose einer bösartigen Erkrankung jedoch mit deren Ausdehnung (Tumorstadium) zusammenhängt, erscheint uns zum jetzigen Zeitpunkt eine eindeutige Beantwortung der Frage, inwieweit mit Hilfe der Tumormarker Aussagen zur Prognose möglich sind, verfrüht.

5. Durch die simultane Bestimmung von SST, α_1 -Antitrypsin und α_2 -Makroglobulin erhöht sich der Prozentsatz der richtig positiven Markerbefunde um durchschnittlich 25 %, zum Teil erhöhte sich die Gesamtansprechrate sogar um das Doppelte.
6. In der postoperativen Verlaufskontrolle zeigte sich ein Wiederanstieg der Marker, die auch präoperativ bzw. vor Beginn der Therapie pathologisch waren, bei einigen Patientinnen. Bei diesen Patientinnen ergab sich klinisch der Verdacht auf das Vorliegen eines Rezidives bzw. einer Metastasierung. Die endgültige Bestätigung dieses Verdachtes stand jedoch bei Abschluß dieser Untersuchung noch aus.

Postoperative Verlaufsbestimmungen eines Markers bzw. der Marker, die präoperativ erhöht waren (individuelles Markerprofil) in kurzen Abständen, scheinen durch Änderungen der Serumwerte frühzeitig Rezidive und Tumorprogressionen anzeigen zu können.

DANKSAGUNG

Für die Überlassung des Themas dieser Dissertation danke ich Herrn Professor Dr. V. Friedberg, Universitätsfrauenklinik Mainz.

Herrn Doktor R. Kreienberg danke ich aufrichtig für die gute Betreuung bei der Durchführung dieser Arbeit sowie die Unterstützung und wertvolle Beratung, die mir jederzeit zuteil wurden.

Bedanken möchte ich mich ganz herzlich bei den medizinisch technischen Assistentinnen des Immunologischen Labors der Universitätsfrauenklinik Mainz, die mir bei vielen Schwierigkeiten, die im Laufe der Untersuchungen auftauchten, immer freundlich und hilfreich zur Seite standen.

Herrn Berres, Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Mainz, danke ich herzlich für seine große Hilfe bei der Auswertung der Ergebnisse.

LEBENS LAUF

Am 26.1.1955 wurde ich, Gabriele Rother, in Bonn geboren, als zweites von fünf Kindern des Rechtsanwaltes Dr. jur. Karlhans Rother und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Klais.

Von April 1961 bis 1965 besuchte ich die kath. Grundschule in Bad Godesberg-Muffendorf. Ostern 1965 wechselte ich auf das neusprachliche Mädchengymnasium "Clara-Fey-Schule". Diese Schule verließ ich im Mai 1973 mit dem Zeugnis der Reife.

Im September 1973 begann ich mein Medizinstudium an der französisch-sprachigen "Université Catholique" in Löwen in Belgien. Für das Sommersemester 1974 erhielt ich einen Studienplatz für das Fach Medizin an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz, wo ich am 1.4.1974 das Studium aufnahm.

Hier legte ich im März 1976 die ärztliche Vorprüfung, im März 1977 den ersten Abschnitt der ärztlichen Prüfung, im März 1979 den zweiten Abschnitt der ärztlichen Prüfung ab.

Den dritten klinischen Ausbildungsabschnitt (Praktisches Jahr) absolvierte ich von Oktober 1979 bis Oktober 1980 am evang. Stift St. Martin in Koblenz und an der Landesnervenklinik Andernach.

Im Oktober 1980 bestand ich den dritten Abschnitt der ärztlichen Prüfung.

Die Approbation erhielt ich am 26.11.1980.

Seit dem 15.4.1981 arbeite ich als chirurgische Assistenzärztin in der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Frankfurt/Main.

LITERATURVERZEICHNIS

1. AMBROSE, E.J., ROE, E.J., ROE, F.J.C.: The biology of cancer.
Van Nostrand Comp., London, 1966.
2. APICELLA, C., CARNIATO, A., IPPOLITI, F., ROMANO, V., TOMAI, A.,
FERRARI, S.: Correlazione tra tasso sierico di " α_1 -antitripsina"
e neoplasie.
Archivio per le Scienze Mediche 133, 103-108,
Torino, 1976.
3. ARONSON, K.F., ECKELUND, G., KINDMARK, C.O., LAURELL, C.B.:
Sequential changes of plasma proteins after surgical
trauma.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 29 (Suppl. 124): 127,
1972.
4. BANJO, C., SCHUSTER, J., GOLD, P.: Intermolecular heterogeneity
of the carcinoembryonic antigen.
Cancer Res. 34, 2114-2121, 1974.
5. BATA, J., COLOBERT, L., BIRON, A., BRUNE, J.: Etude de quelques
protéines sériques dans le cancer du poumon.
Immunoglobulines A,G,M, haptoglobine, α_1 -anti-
trypsin, α_2 -macroglobuline.
Annales de biologie clinique (Paris 1977, 35,
297-303.
6. BEHRING INSTITUT: Tabelle der Proteine des menschl. Blut-
plasmas.
Nov. 1977.

7. BERNACKI, R.J., KIM, U.: Concomitant elevations in serum sialyltransferase activity and sialic acid content in rats with metastasizing mammary tumors.
Science 195: 577-580, Washington 1977.
8. BOHN, H.: Isolierung und Charakterisierung des schwangerschaftsspezifischen β_1 -Glykoproteins.
Blut 24, 292, 1972.
9. BOHN, H., SCHMIDTBERGER, R., ZILG, H., BEHRINGWERKE, Marburg/Lahn:
Isolierung des schwangerschaftsspezifischen β_1 -Glykoproteins (SP_1) und antigenverwandter Proteine durch Immunadsorption.
Blut, Band 32, S. 103-113, 1976.
10. BOHN, H., BECKER, W.: Schwangerschaftsassozierte Proteine und ihre diagnostische Bedeutung.
Laboratoriumsblätter, 26. Jahrgang, 1/76, 19-24.
11. BOSMANN, H.B., HALL, T.C: Enzyme Activity in Invasive Tumors of Human Breast and Colon.
Proc. Nat. Acad. Sci. USA, Vol. 71 No. 5 pp. 1833-1837, Washington May 1974.
12. BOSMANN, H.B., HILF, R.: Elevations in Serum Glycoprotein: N-acetylneuraminic Acid Transferase in Rats bearing Mammary Tumors.
FEBS Letters 44, 313-316, 1974.

13. BRADLEY, W.P., BLASCO, A.P., WEISS, J.F., ALEXANDER, J.C., SILVERMAN, N.A., CHRETIEN, P.B.: Correlations among serum Proteinbound carbohydrates, serum glyco-proteins, lymphocyte reactivity, and tumor burden in cancer patients.
Cancer 40: 2264-2272, 1977.
14. BURTIN, P., CHAVANEL, G., HIRSCH-MARIE, H.: Characterization of a second normal antigen that cross reacts with CEA.
J. of Immunol. 111, 1926-1928, 1973.
15. CHATTERJEE, S.K., BLATTACHARYA, M., BARLOW, J.J.: Glykoprotein Glycosyltransferase (GT) and Glycosidase (GS) Activities in the ovarian cancer patient.
Proc. Am. Ass. cancer res. 19: 165, 1978
16. CHU, T.M., REYNOSO, G., HANSEN, H.J.: Determination of carcinoembryonic antigen in normal human plasma.
Nature 238, 152, 1972.
17. COOMBES, R.C., GAZET, J.C., SLOANE, J.B., POWLES, T.J., FORD, M.T., LAURENCE, E.J.R., NEVILLE, A.M.: Biochemical markers in human breast cancer.
The Lancet 1. January 15, 1977, 132.
18. DAO, J.P., PATEL, J.: Serum Sialyltransferase und 5'-Nucleotidase as Réliase Biomarkers in women Breast cancer.
INCI, Vol. 65, No. 3, September 1980.

19. DHAR, P., MOORE, T., ZAMCHECK, N., KUPCHIK, H.Z.:
CEA in colonic cancer Use in preoperative and
postoperative diagnosis and prognosis.
J. Am. Med. Ass. 221, 31-35, 1972.
20. EVELEIGH, J.W.: Heterogeneity of carcinoembryonic antigen.
Cancer Res. 34, 2122-2124, 1974.
21. GANZINGER, U. : Arbeitsbeschreibung zur Bestimmung der
Serum-Sialyltransferase unter Verwendung eines
trägergebundenen Akzeptors.
Persönl. Mitteilung
22. GANZINGER, U., BAYER, P.M., GABL, F., DEUTSCH, E.:
The Diagnostic Value of Serum Sialyl Transferase
Activity Compared to CEA in Human cancer.
Proteides of the Biological Fluids (Peeters, H.,
Hrsg.), S. 631-635, Pergamon Press, 1976.
23. GANZINGER, U., DORNER, F., UNGER, F.M.:
Erhöhung der Serum-Sialyltransferase bei menschl.
Malignomen: Grundlage für ein neues Diagnostikum?
Klin. Wschr. 55, 553-555, 1977.
24. GANZINGER, U.: Klinische Anwendbarkeit der Serum Sialyl-
transferase-Bestimmung als Maß maligne transformierter
Zelloberflächenstrukturen.
Wiener klin. Wschr.
25. GARNOT, K.: Plasma protein pattern in acute infections diseases.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 34: 75, 1974.

26. GOLD, P., FREEDMAN, S.O.: Demonstrations of tumorspecific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques.
J. Exp. Med. 121, 439, 1965.

27. GRAY, B.N., WALKER, C., BENNETT, R.: The monitoring of serum factors in patients with cancer.
Australian and New Zealand Journal of Surgery 47 (5): 648-655, 1977.

28. HAAGENSEN, D.E., KISTER, S.J., VANDERVOORDE, J.P., GATES, J.B., SMART, E.R., HANSEN, H.J., WELLS, S.A.: Evaluation of CEA as a plasma monitor for human breast carcinoma.
Cancer 42: 1512-1519, 1978.

29. HARRIS, C.C., PRIMACK, A., COHEN, M.H.: Elevated α_1 -Antitrypsin serum levels in lung cancer patients.
Cancer 34: 280-281, 1974.

30. HENDERSON, M., KESSEL, D.: Alterations in Plasma-Sialyltransferase levels in patients with neoplastic disease.
Cancer 39: 1129-1134, 1977.

31. HERBERMANN, R.B.: Immunologic approaches to the diagnosis of cancer.
Cancer 37: 549, 1976.

32. HERMANN, G., WENTZEL, H., GERICKE, D.: Krebstest: Das Problem der Spezifität.
G. Hermann, U. Lempfrid: LAIT
G. Hermann, U.C. Vieth: Proteinasen und Proteinaseinhibitoren bei der Krebskrankheit
H. Wentzel, C.F. Rothauge: Zellvermitteltes immunolog. Reaktionsvermögen: DNCB-Test. D. Gericke, Grötsch, Harzmann, R., Bichler, K.-H.: Blasencarcinom: Frühnachweis durch Enzymbestimmung nicht möglich.
Diagnostik 13, 311-324, 1980.

33. HOROWITZ, M.J., PIGMAN, W. (Eds.): Glycoconjugates. Vol. 1, Mammalian glycoproteins and glycolipids. Academic Press (New York), 1977.
34. JNABA, N., RANK, T., WURSTER, R., RAPP, W., BOHN, H.: Ectopic synthesis of Pregnancy specific β_1 -Glycoprotein (SP₁) and Placental Specific Tissue Proteins (PP₅, PP₁₀, PP₁₁, PP₁₂) in Nontrophoblastic Malignant Tumors- Possible Markers in Onkologie. Klin. Wschr. 58, 789-791, 1980.
35. IP, C., DAO, Th.: Alterations in Serum glycosyltransferase and 5'-Nucleotidase in Breast cancer patients. Cancer research 38, 722-728, March 1978.
36. JOHNSON, S.A.N., GRUDZISKAS, J.G., GORDON, J.B., AL-Ani, A.T.M.: Pregnancy-specific beta₁-Glycoprotein in Plasma and tissue extract in a malignant teratoma of the testis. Accepted 1 February 77, Department of Haematology, of Bartholomen's Hospital, London EC1.
37. KESSEL, D., SAMSON, M., SHAH, P., ALLEN, J., BAKER, L.: Alterations in plasma sialyltransferase associated with successful chemotherapy of a disseminated tumor case report. Cancer 38: 2132-2134, 1976.
38. Kessel, D., ALLEN, J.: Elevated plasma sialyltransferase in the cancer patient. Cancer Res. 35: 670-672, 1975.

39. KLEIMAN, M.S., TURNER, M.D.: Radioimmunoassay of carcino-embryonic antigen in serum of normal subjects and patients with colonic carcinoma.
GUT 13, 390, 1972.
40. KLEIST, U., CHAVANEL, G., BURTIN, P.: Identification of an antigen from normal human tissue that cross reacts with the carcinoembryonic antigen.
Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 69, 2492-2494, 1972.
41. KÜTTGEN, E., BAUER, Ch., REUTTER, W., GEROK, W. : Neue Ergebnisse zur biologischen und medizinischen Bedeutung von Glycoproteinen.
I. Grundlagen und interdisziplinäre Gesichtspunkte
II. Ausgewählte klinische Fachgebiete.
Klin. Wschr. 57, 151-159, 199-214, 1979.
42. KREIENBERG, R. , ROTHER, G., PREISS, J., MELCHERT, F. :
A comparative Study of Sialyl Transferase and other tumor markers in breast cancer patients.
Podium Session: IV. International Symposium on the Prevention and Detection of cancer.
43. KREIENBERG, R. , ROTHER, G., PREISS, J., MELCHERT, F. :
Tumor markers in Gynecological carcinomas, A comparative Study.
15. Deutscher Krebskongress Münschen.
44. KRUPPEY, J., GOLD, P., FREEDMAN, S.: Physicochemical studies of the carcinoembryonic antigens of the human digestive system.
J. exp. Med. 128, 387-398, 1968.

45. KUPCHIK, M.Z., ZAMCHECK, N., SARVIS, C.A.: Immunochemical studies of carcinoembryonic antigens: Methodologic considerations and some clinical implications.
J. Natl. Cancer Inst. 51, 1741-1749, 1973.
46. LAI, Ch., FUJIWARA, A.: Studies on Seromucoid of patients with Carcinoma of the interine cervix.
Hiroshima Journal of Medical Sciences.
Vol 26, No. 4, Dec. 1977, S. 297-301.
- 46a. LAMERZ, R., SEONHARD, A., EHRHART, H., V. LIEVEN, H.:
Serial CEA determination in the management of
Metastatic breast cancer.
VII. Meeting of Intern. Society for Oncodevelopmental
Biology and Medecin, Surrey, 1979.
47. LEE, Y.N., CSIPKE, C.P.: Plasma Sialyltransferase in patients with breast cancer.
Proc. American Association of cancer research
18: 164, 1977.
48. LEIGHTON, P.C., GORDON, Y.B., KITAN, M.J., LEEK, A.E.,
CHARD, T.: Levels of AFP in maternal blood as a screening
test for neural Tube defects.
Lancet ii, 1012-1015, 1975.
49. LIVINGSTONE, A.S., HAMPSON, L.G., SHUSTER, J., GOLD, P.,
HINCHEY, E.J.: CEA in the diagnosis and management of
colorectal carcinoma.
Arch. Surg. 109, 259-264, 1974.

50. LO GERFO, P., KRUPPEY, J., HANSEN, H.J.: Demonstration of an antigen common to several varieties of neoplasia. N. Engl. J. Med. 285, 138-141, 1971.
51. MANCINI, G., CARBONARA, A., HEREMANS, J.F.: Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. Immunochemistry 2, 235, 1965.
52. MC CORMICK, J.N., NELSON, D., TUNSTALL, A.M., JAMES, K.: Association of macroglobulins with lymphoid cells. Nature: New Biology 246, 78-80, 1973.
53. MELCHERT, F., KREIENBERG, R. : Tumormarker und ihre Bedeutung in der gynäkologischen Onkologie. Gynäkologe 13, 74-88, 1980.
54. MICKSCHE, M., KOKRON, O.: Serum-levels of α_1 -Antitrypsin and α_2 -Makroglobulin in Lung cancer. Österreichische Zeitschrift für Onkologie Vol 3, No. 5-6, S. 116-119, Wien 1977.
55. MYERS, R.E., SUTHERLAND, D.J.A., MEAKIN, J.W., MALKIN, D., KELLEN, J.A., MALKIN, A.: Clinical associations of CEA in breast cancer. In: Herberman R.B. (ed.) Compendium of assays for immundiagnosis of human cancer. Elsevier, North Holland 1979.

56. VAN NAGELL, J.R., MEEKER, W.R., PARKER, J.C. et al.: Carcino-
embryonic antigen in patients with gynecologic
malignancy.
Cancer 35: 1372-1376, 1975.
57. VAN NAGELL, J.R., KIM, E., CASPER, S., PRIMJES, F.J., BENNETT, S.,
DE LAND, F.H., GOLDENBERG, D.M.: Radioimmuno-detection of Primary
and Metastatic Ovarian Cancer Using Radiolabeled
Antibodies to CEA.
Cancer Research 40, 502-506, March 1980.
58. NORGAARD-PEDERSEN, B.: Human-Alpha-Fetoprotein: A Review
of Recent Methodological and Clinical Studies.
Scand. J. Immunol. 5, Suppl 4, 1976.
59. NORGAARD-PEDERSEN, B., SCHMETZ-LARSEN, P.: Reference
internal for Maternal Serum Alpha-fetoprotein.
J. Clin. Genet. in Druck.
60. PALMER, P., SAFARI, H., WOLFE, H.J.: Alpha-1-Antitrypsin
and Alpha-Fetoprotein
Protein Marker in Endodermal Sinus (yolk Sac) Tumors.
American Journal of Clinical Pathology 65: 575, 1976.
61. PEACOCK, A.C., SHEEHY, J.J.: Studies of various tests for
malignant neoplastic diseases VII. Serum inhibitors
of chymotrypsin and trypsin.
J. nat. Cancer Inst. 12: 861-868, 1952.
62. PRECHTEL, K. : Allgemeine Erläuterungen zur Histomorphologie
von Brustdrüsenerkrankungen.
Fortschr. Med. 92: 374-380, 21 Mar 74.

63. PREIB, J.: Immunolog. Krebsdiagnostik: Der CEA-Test.
Arzteblatt Rheinland-Pfalz 6, 509.
64. PRELLWITZ, W.: Klinisch-chemische Diagnostik
2. Auflage 1976, Georg Thieme Verlag Stuttgart, S. 1-13.
65. PRELLWITZ, W.: Anleitung zur Durchführung klinisch-chemischer
Untersuchungen im Rahmen des Praktikum der klinischen
Chemie und Hämatologie.
Fachbereich Konservative Medizin, Johannes Gutenberg-
Universität Mainz, S. 3-27.
66. RAPOPORT, S.M.: Medizinische Biochemie.
VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin, 6. Auflage,
S. 72, 1975.
67. RODECK, E.H., CAMPBELL, S., BISWAS, S.: Maternal Plasma
AFP in normal and complicated Pregnancies.
Brit. J. Obstet. Gynec. 83, 24-32, 1976.
68. RULE, A.H., STRAUS, E., VANDERVOORDE, J., JANOWITZ, H.D.:
Tumor-associated (CEA-reacting) antigen in patients
with inflammatory bowel disease.
New Engl. J. Med. 287, 24-26, 1972.
69. ROMKE, Ch.L., BEZEMER, P.D.: Methoden voor de bepaling
van normale waarden II Nieuwe methoden.
Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde, Jahrgang 116,
No. 35, 1559-1568, 1972.

70. SELL, A., SØGAARD, H., NØGAARD-PEDERSEN, B.: Serum alpha-fetoprotein as a marker for the effect of post operative radiation therapy and/or chemotherapy in 8 cases of ovarian endodermal sinns tumor. International Journal of cancer 18, 574-580, 1976.
71. SNYDER, S., ASHWELL, G.: Quantitation of Specific serum Glycoproteins in Malignancy. Clin. Chim. Acta, 34, 449-455, 1971.
72. SCHEIBE, O.: Die Klassifizierung der malignen Tumoren nach dem TNM-System. Springer, Berlin 1970.
73. SCHMIDT-MATTHIESEN, H.: Gynäkologie und Geburtshilfe. 3. Auflage 1976, F.K. Schattauer Verlag, S. 459-460.
74. SCHWARTZ, M.: An evaluation of markers in the early detection of large bowel cancer. Cancer 40: 2620-2624, 1977.
75. SCHWARTZ, M.: Enzyme Patterns in Cancer. Annals of Clinical and Laboratory Science, Vol. 7, No. 2, Philadelphia 1977.
76. STANHOPE, C.R., SMITH, J.P., BRITTON, J.C., CROSLLEY, P.K.: Serial Determination of Marker Substances in Ovarian Cancer. Gynecologic Oncology 8, 284-287, 1979.
77. STEVENS, D.P., MACKAY, J.P.: CEA increased in heavy cigarette somokers. The Lancet 2, 1238, 1973.

78. TATARINOW, Y.S.: Content of embryospecific alphaglobulin in blood serum of humanfetus, newborn and adult man with primary cancer of the liver.
Vop. Med. Kin. 2, 204, 1965.
79. THOMSON, D.M., KRUPPEY, J., FREEDMAN, S.O., GOLD, P.: Radio-immunoassay of circulation CEA of the human diagnostic system.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 64: 161-167, 1969.
80. TORMEY, D.C., WAALKES, T.P., SNYDER, J.J., SIMON, R.M.: Biological markers in breast cancer.
Cancer 39, 2397-2404, 1977.
81. TORMEY, D.C., WAALKES, T.P.: Clinical correlation between CEA and breast cancer.
Cancer 42: 1507-1511, 1978.
82. TRES, A., MUMES, J.R.: Inhibidores proteásicos, α_1 -anti-trypsin y α_2 -macroglobulina, in procesos hepáticos.
Revista clinica espanola 145, 407-410, Madrid 1977.
83. TROLL, W., KLASSEN, A., JANOFF, A.: Tumorigenesis in mouse skin: inhibition by synthetic inhibitors of proteases.
Science 169: 1211-3, 1970.
84. TUNSTALL, A.M., MERRIMAN, J.M.L., MILNE, J., JAMES, K.: Normal and pathological serum levels of α_2 -macroglobulin levels in men and mice.
J. clin. Path. 28, 133-139, 1975.

85. WAGENER, C., BREUER, H., MÜLLER-WALLRAFF, R.: Präoperative CEA-Plasma-Konzentrationen: Beziehungen zu immun-histochemischen- und -histologischem Tumormarkern sowie zur CEA-Gewebskonzentration. CEA und andere Tumormarker, Uhlenbrock u. Wintzer, Tumordiagnostik-Verlag, 1981.
86. WALD, N., BARKER, S., PETO, R., BROCK, D.J.H., BONNER, J.: Maternal Serum AFP-Levels in Multiple Pregnancy. Brit. med. J. 1, 651-652, 1975.
87. MILFORD WARD, A., COOPER, E.H., TURNER, R., ANDERSON, J.A., NEVILLE, A.M.: Acute-Phase reactant protein profiles: an Aid to monitoring large bowel cancer by CEA and Serum enzymes. British Journal of Cancer 35, S. 170-178, 1977.
88. WARREN, L., FUHRER, J.P., BUCH, C.A.: Surface glycoproteins of cells before and after transformation by oncogenic viruses. Fed. Proc. 32, 80, 1973.
89. WARREN, L., FUHRER, J.P., BUCK, A.: Surface Glycoproteins of normal and Transformed cells. A Difference determined by sialic. Acid and Growth Dependent. Sialyl-transferase. Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 69, 1838-1842, 1972.
90. WINTZER, G.: Theoretische Grundlagen, klinische Bedeutung und diagnostischer Aussagewert des CEA. Habilitationsschrift Köln 1980.

91. WINTZER, G., KOCH, O., UHLENBRUCK, G.: Wertigkeit von CEA und Serumglykoprotein-Bestimmungen in der Tumordiagnostik.
Internist 21, 181-188, 1980.
92. WINZLER, R.J., BEVOR, A.W., MEHL, J.W., SMYTH, L.M.:
Studies on the mucoprotein of human plasma.
I. Determination and isolation.
J. Clin Invest. 27, 609-616, 1948.
93. WINZLER, R.J., SMYTH, L.M.: Studies on the mucoprotein of human plasma. II. Plasma mucoprotein levels in cancer patients.
J. Clin. Invest. 27, 617-619, 1948.
94. WITTEKIND, C., KLEIST, S.V., SANDRITTER, W.: Immunhistologische Untersuchungen über die prognostische Wertigkeit des CEA bei gutartigen Gewebsveränderungen der Mamma. CEA und andere Tumormarker, Uhlenbrock u. Wintzer, Tumordiagnostik-Verlag, 1981.
95. YOSHIOKA, N., TAKALIASHI, K., OSHIMA, T., WATANABE, T.:
Uncidence of Pregnancy-Specific Beta 1 - Glycoprotein in Sera of malignant tumor patients.
Tohoku Journal of Experimental Medicine 122 (4):
383-385, 1977.

KLINIKUM DER JOHANNES GUTENBERG-UNIVERSITÄT

Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauenkrankheiten

Postfach 3960
Langenbeckstraße 1
6500 Mainz
Telefon (0 61 31) 171

Ktenzeichen Dr. Kr/ Et

Tel.-Durchwahl 17-

Datum 24.11.1983

1. Gutachten

zu der von Frau Gabriele Rother aus Bonn vorgelegten Inauguraldissertation
"Untersuchungen zur Bedeutung des Enzyms Sialyltransferase als Tumormarker
im Vergleich mit anderen Tumormarkern für gynäkologische Karzinome".

Die unterschiedlichsten Tumormarker wurden in den letzten Jahren auf ihre klinische Brauchbarkeit überprüft.

In der von Frau Rother vorgelegten Arbeit wird die Validität der Serum Sialyltransferase der anderer Tumormarker ($\alpha 1$ -Antitrypsin, $\alpha 2$ -Makroglobulin, $\alpha 2$ -HS-Glykoprotein, α -Fetoprotein und carcinoembryonales Antigen) gegenübergestellt. Nach sorgfältiger Festlegung der Beurteilungskriterien für die Tauglichkeit der Marker allgemein und einer ausführlichen biochemischen Charakterisierung der jeweiligen Markersubstanzen wird in einer prospektiven Untersuchung an einem homogenen Krankengut zur klinischen Brauchbarkeit der genannten Markersysteme Stellung genommen.

Es ergibt sich, daß trotz ausreichend guter Resultate zur Spezifität und Sensibilität der Markeruntersuchungen aufgrund falsch-positiver Befunde bei Patientinnen mit benignen Erkrankungen keiner der hier untersuchten Marker zur Tumorfrühdagnostik, Definitionen von Risikogruppen oder zu Screeninguntersuchungen geeignet ist. Darüberhinaus konnte keine Abhängigkeit pathologischer Serumkonzentrationen der untersuchten Tumormarker zur Lokalisation der Malignome, zum histologischen Tumortyp oder zur Prognose der Erkrankung festgestellt werden. Es konnte dagegen klar gezeigt werden, daß die Bestimmung von Tumormarkern im Serum zur Überwachung der Primärtherapie und zur Früherkennung des Rezidivs geeignet sind. Hier hat sich insbesondere die Bestimmung der Sialyltransferase und der Akutphasenproteine $\alpha 1$ -Antitrypsin und $\alpha 2$ -Makroglobulin bewährt. Eine Simultanbestimmung der Marker erhöht die klinische Aussagekraft erheblich.

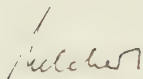
Die methodischen Grundlagen sind von Frau Rother sorgfältig unter Einbeziehung der durchgeführten internen und externen Qualitätskontrollen beschrieben worden. Die statistische Auswertung des umfangreichen Zahlenmaterials ist methodisch einwandfrei. Die Ergebnisse sind in übersichtlicher Form sowohl tabellarisch als auch anschaulich in Grafiken dargestellt. Eine simultane Bestimmung mehrerer Marker sind bisher nur in wenigen Mitteilungen - ausgehend von relativ kleinen Kollektiven - beschrieben worden.

Frau Rother hat erstmals an einem größeren homogenen Kollektiv eine solche simultane Tumormarkerbestimmung prospektiv durchgeführt.

Ein sorgfältig erstelltes Literaturverzeichnis unter Einbeziehung auch neuester Publikationen liegt der ausführlichen Diskussion der von ihr erarbeiteten Ergebnisse zugrunde.

Die von Frau Rother vorgelegte Arbeit ist in ihrer methodischen Grundlage ebenso sorgfältig angelegt wie auch die gesamte Auswertung der Ergebnisse. Insgesamt gesehen stellt die von ihr vorgelegte Arbeit einen wertvollen Beitrag zur klinischen Tauglichkeit von unterschiedlichen Tumormarkersubstanzen im Bereich der gynäkologischen Onkologie dar. Ich empfehle daher der Fakultät die Annahme der vorgelegten Dissertationsarbeit mit der Benotung

"magna cum laude".



Prof. Dr. F. Melchert

Aktenzeichen -/Et

Tel.-Durchwahl 17-

Datum 24.11.1983

2. Gutachten

zu der von Frau Gabriele Rother aus Bonn vorgelegten Inauguraldissertation
"Untersuchungen zur Bedeutung des Enzyms Sialyltransferase als Tumormarker im
Vergleich mit anderen Tumormarkern für gynäkologische Karzinome".

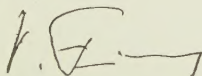
In der vorgelegten Arbeit beschäftigte sich Frau Rother mit der Frage, inwiefern die Serum Sialyltransferase, die Akutphasenproteine α 1-Antitrypsin, α 2-Makroglobulin sowie α 2-HS-Glykoprotein, α -Fetoprotein und das karzinoembryonale Antigen zur Diagnostik gynäkologischer Karzinome unter Einschluß des Mammakarzinoms und zur Früherkennung eines Rezidivs bzw. einer Metastasierung dieser malignen Tumoren geeignet ist. Es konnte gezeigt werden, daß trotz überraschend guter prätherapeutischer Ansprechraten von einer Reihe dieser Marker aufgrund einer hohen Zahl falsch-positiver Markerbefunde bei Patientinnen mit benignen Erkrankungen keiner dieser Tumormarker zur Tumorfürhdiagnostik geeignet ist. Der besondere Wert der Markeruntersuchungen liegt auf der hier vorgestellten Ergebnisse in der Überwachung der Primärtherapie und der Früherkennung des Rezidivs der genannten Malignome.

Frau Rother hat die vorgelegten Untersuchungen sehr sorgfältig durchgeführt. Nach intensiver Einarbeitung in die methodische Thematik der Serum-Sialyltransferasebestimmung konnte sie diese Untersuchungen sowie der anderen Tumormarkerbestimmungen selbständig durchführen. Sie hat eine klare Literaturübersicht abgefaßt, verständlich in das Thema eingeführt und in übersichtlicher Weise die eigene Methodik sowie die gewonnenen Ergebnisse dargestellt. Die Diskussion der Ergebnisse ist kritisch, wobei die neuesten Literaturangaben mit berücksichtigt wurden.

Die Arbeit kann als Promotionsleistung anerkannt werden. Ich schließe mich der vorgeschlagenen Benotung mit

"magna cum laude"

an.



Prof.Dr.V.Friedberg
Direktor der Klinik



